



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

LUCIANA DE BRITO FALCÃO

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IL-6 E IL-33 EM PACIENTES COM SÍNDROME
MIELODISPLÁSICA**

FORTALEZA

2020

LUCIANA DE BRITO FALCÃO

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IL-6 e IL-33 E EM PACIENTES COM
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães

Coorientador: Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F163a Falcão, Luciana de Brito.
AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IL-6 e IL-33 E EM PACIENTES COM SÍNDROME
MIELODISPLÁSICA / Luciana de Brito Falcão. – 2020.
104 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2020.
Orientação: Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães.
Coorientação: Prof. Dr. Roberto César Pereira Lima Júnior.

1. Síndrome Mielodisplásica. 2. Inflamação. 3. Interleucina. I. Título.

CDD 610

LUCIANA DE BRITO FALCÃO

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IL-6 E IL-33 EM PACIENTES COM SÍNDROME
MIELODISPLÁSICA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Médicas, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ronald Feitosa Pinheiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Sílvia Fernandes Ribeiro da Silva
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

A Deus, minha fortaleza
Aos meus pais, irmãos e sobrinhas,
que são meu alicerce
E a todos que me ajudaram nessa
jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha verdadeira fortaleza, que me conduziu através da fé e da resiliência nessa trajetória.

À minha mãe, Rosa, por ser o meu maior exemplo de vida, de mulher, de mãe, de esposa e de profissional e por me ensinar, através de sua dedicação incansável, que não devemos desistir das nossas lutas.

Ao meu pai, David, por sua dedicação à família, sempre tão presente em todos os momentos da minha vida, ensinando-me que o melhor caminho é o do conhecimento.

Às minhas irmãs, Rafaella e Renata, por todo o companheirismo de uma vida, pelo amor incondicional e pela cumplicidade nas adversidades.

Às minhas sobrinhas, Maria Clara e Ana Júlia, amores da minha vida, que me proporcionam os momentos mais puros de felicidade.

À minha orientadora, Profa. Dra. Sílvia Magalhães, a quem só tenho a agradecer pela solidariedade e atenção que a mim dispensou em toda essa trajetória, demonstrando ética e profissionalismo no cotidiano das suas ações e, acima de tudo, um exemplo de ser humano que se compadece com a dor do outro.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Roberto César, pelo ser humano bondoso, humilde, solidário, paciente e atencioso com todos que o procuram, além de detentor de um conhecimento acadêmico exponencial e incontestável.

A Profa. Dra. Deysi Wong, pela atenção e disponibilidade em ajudar nos experimentos desse trabalho, o meu muito obrigada e eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Ronald Feitosa que, pelo seu exemplo profissional, estimulou-me a ingressar no curso de Medicina.

Às minhas amigas de pós-graduação, Anacélia, Patrícia, Priscila e Marilena por compartilharem os momentos de dúvida e incertezas dessa caminhada.

A todos os alunos do Laboratório de Citogenômica do Câncer, pela valiosa ajuda nesse trabalho, em especial a Roberta Taiane, sempre disponível no compartilhamento do seu conhecimento comigo.

Aos membros da banca por terem aceitado o convite e por todas as contribuições dadas a este trabalho.

“O Senhor é meu pastor e nada me faltará”

(Salmo 23)

RESUMO

As síndromes mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo heterogêneo e complexo de doenças clonais das células progenitoras hematopoéticas caracterizadas pela presença de citopenias periféricas e displasias, decorrentes de alterações genéticas/epigenéticas e do microambiente medular. Diversos trabalhos têm relacionado a inflamação crônica com o desenvolvimento do câncer. A inflamação potencialmente induz a progressão tumoral em diversos tipos de neoplasias, principalmente em tumores sólidos, entretanto, são poucos os estudos que abordam o papel da inflamação no início e progressão das neoplasias hematológicas. Objetiva-se investigar o perfil das citocinas IL-6 e IL-33 e relacionar com dados clínicos e demográficos de pacientes com SMD de modo a compreender melhor seu papel nessa doença. Foram incluídos no estudo 101 pacientes com diagnóstico confirmado de SMD, atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio e 59 controles com idade entre 55 e 92 anos. As citocinas IL-6 e IL-33 foram dosadas no plasma através do método de Enzima Imunoensaio (ELISA), utilizando-se kits *DuoSet ELISA* (R&D Systems). As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se os testes não-paramétricos Mann–Whitney e Kruskal-Wallis com o software *SPSS Statistics 21* e os gráficos foram elaborados com o software *GraphPad Prism 6*. A caracterização da população estudada demonstrou predomínio de pacientes do sexo feminino, da SMD do tipo primária, das formas iniciais da doença, da doença de risco muito baixo/baixo. A análise da concentração das citocinas IL-6 e IL-33 demonstrou: IL-6 aumentada em pacientes com SMD, enquanto a IL-33 mostrou-se diminuída em relação aos controles; IL-6 aumentada em pacientes com prognóstico intermediário em relação ao prognóstico muito favorável. IL-33 diminuída em pacientes com cariótipo complexo e nas fases avançadas da doença. Devido à escassez de estudos sobre papel da IL-33 na patogênese da SMD, seu potencial uso terapêutico como agente imunomodulador deve ser considerado com cautela. A compreensão do papel das citocinas em cada fase da doença pode potencialmente evidenciar novos biomarcadores de diagnóstico e prognóstico, bem como possíveis alvos terapêuticos.

Palavras-chave: 1. Síndrome Mielodisplásica, 2. Inflamação, 3. Interleucina.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous and complex group of hematopoietic clonal diseases usually characterized by the presence of peripheral cytopenias, dysplasias, genetic/epigenetic changes, medullary microenvironment changes, and inflammation. Several studies have linked chronic inflammation to the development of cancer. Inflammation potentially induces tumor progression in several types of neoplasms, mainly in solid tumors, however, there are few studies that address the role of inflammation in the onset and progression of hematological neoplasms. The objective of this work is to investigate the cytokine profile (IL-6 and IL-33) and correlate them to the clinic of patients with MDS in order to better understand the inflammation and their role in MDS. The study included 101 patients with confirmed MDS diagnosis from Walter Cantídio University Hospital and 59 controls (non-MDS patients aged 55 to 92 years). The cytokines (IL-6 and IL-33) were measured in the plasma of patients using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method, by means of the *DuoSet ELISA* (R&D Systems) kits. All statistical analyzes were performed using the *SPSS Statistics 21* software and using the non-parametric Mann–Whitney and Kruskal-Wallis tests. And the *GraphPad Prism 6* software was used to plot the results. The characterization of the studied population revealed a predominance of female patients, of primary MDS, of the initial stage of the disease, very low and low-risk MDS. The analysis of the concentration of cytokines IL6 and IL-33 demonstrated that the amount of IL-6 is greater in patients with MDS than in the control group and that for IL-33 the opposite occurs. Such analysis has also showed increased IL-6 in patients with intermediate prognosis compared to very favorable prognosis; decreased IL-33 in patients with complex karyotype and in the advanced disease stages.

Due to scarce studies of the role of IL-33 in MDS, its potential therapeutic use as an immunomodulatory agent should be considered with caution. Fully comprehension of the role of inflammatory cytokines in each stage of the disease can potentially provide new diagnosis and prognosis markers and new therapeutic targets.

Keywords: 1. Myelodysplastic Syndrome, 2. Inflammation, 3. Interleukin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Patogênese da Síndrome Mielodisplásica	20
Figura 2 -	Perfil de citocinas inflamatórias na patogênese de neoplasias mieloides	29
Figura 3-	Representação esquemática das vias de sinalização da IL- 6	31
Figura 4 -	Complexo IL-6/IL6R/gp130	32
Figura 5 -	Ativação da via JAK-STAT via IL-6	32
Figura 6-	Regulação da atividade da IL-33	35
Figura 7 -	Representação esquemática da ligação da IL-33 ao seu receptor específico ST2	37
Figura 8 -	Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 em pacientes com SMD e grupo controle	54
Figura 9 -	Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 em pacientes com SMD de acordo com o número de alterações presentes no cariótipo	56
Figura 10 -	Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 em pacientes com cariótipo complexo e não complexo	56
Figura 11 -	Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 segundo a classificação do prognóstico citogenético pelo IPSS-R	57
Figura 12 -	Relação entre os níveis de IL-6 e IL-33 nas fases iniciais e avançadas da doença	58

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Tabela 1 -	Estratificação de risco de acordo com IPSS de 1997	23
Tabela 2 -	Estratificação de risco de acordo com o WPSS	23
Tabela 3 -	Variáveis de acordo com o IPPS-R	25
Tabela 4 -	Estratificação de risco de acordo com o IPSS-R	25
Tabela 5 -	Caracterização descritiva das variáveis demográficas dos pacientes com SMD	46
Tabela 6 -	Estratificação clínica dos pacientes pela classificação da OMS (2016).	47
Tabela 7-	Frequência das variáveis laboratoriais do sangue periférico em pacientes com SMD.	48
Tabela 8-	Frequência das variáveis laboratoriais da medula óssea em pacientes com SMD.	49
Tabela 9-	Frequência dos resultados da análise citogenética e seu impacto prognóstico em pacientes com SMD.	50
Tabela 10-	Frequência das variáveis associadas aos grupos de risco dos pacientes com SMD	51
Tabela 11-	Níveis de IL-6 e IL-33 e sua relação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com SMD	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µL	Microlitro
AR	Anemia refratária
AREB	Anemia refratária com excesso de blastos
AREB-1	Anemia refratária com excesso de blastos -1
AREB-2	Anemia refratária com excesso de blastos -2
AREB-t	Anemia refratária com excesso de blastos em transformação
ARSA	Anemia refratária com sideroblastos em anel
CH	Hematopoese clonal
CHIP	Hematopoese clonal de potencial indeterminado
CRDM	Citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens
CRDU	Citopenia refratária com displasia em uma linhagem
CTHs	Células-tronco hematopoéticas
CTMs	Células-tronco estromais mesenquimais
dL	Decilitro
EUA	Estados Unidos da América
FAB	Grupo Francês - Americano – Britânico
G	Gramma
Hb	Hemoglobina
HDAC	Enzima desacetilase-3
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IFN-γ	Interferon γ
IL-10	Interleucina 10
IL-13	Interleucina 13
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IPSS	<i>International Prognostic Score System</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Score System Revised</i>
JAK	Janus tirosina quinase
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
LMMC	Leucemia mielomonocítica crônica

mbIL-6R	Receptor de IL-6 ligado à membrana
mm ³	Milímetro cúbico
NK	Células <i>Natural Killer</i>
Nm	Nanômetro
NMP	Neoplasias mieloproliferativas
NR	Neutropenia refratária
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	<i>Phosphate – Buffered saline</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
pg/mL	Picograma por mililitro
SF3B1	Gene <i>Splicing factor 3B subunit 1</i>
sIL-6R	Receptor solúvel de IL-6
SMD	Síndromes Mielodisplásicas
SMD-5q	SMD associada com deleção isolada do braço longo do cromossomo 5
SMD-DM	SMD com displasia em múltiplas linhagens
SMD-DU	SMD com displasia em única linhagem
SMD-del5q	SMD com deleção isolada do 5q
SMD-EBI	SMD com excesso de blastos 1
SMD-EBII	SMD com excesso de blastos 2
SMD-SA-DM	SMD com sideroblastos em anel e com displasia em múltiplas linhagens
SMD-SA-DU	SMD com sideroblastos em anel e com displasia em única linhagem
SMD-U	SMD não classificável
SMD-N	SMD não classificável
SMD-t	SMD secundária ou doença relacionada à terapia
STAT	Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
TCLE	Termos de Consentimento Livre e Esclarecido
Th1	Células T auxiliares perfil Th1
Th2	Células T auxiliares perfil Th2
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
WPSS	<i>WHO based Prognostic Score System</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Síndrome mielodisplásica	16
1.1.1. <i>Definição</i>	16
1.1.2. <i>Epidemiologia</i>	16
1.1.3. <i>Patogênese</i>	18
1.1.4. <i>Diagnóstico</i>	20
1.1.5. <i>Classificação</i>	21
1.1.6. <i>Estratificação de risco</i>	22
1.1.7. <i>Tratamento</i>	26
1.2 A inflamação na patogênese e progressão das neoplasias mieloides	27
1.2.1 <i>Interleucina-6</i>	30
1.2.2 <i>Interleucina-33</i>	34
2 OBJETIVOS	41
2.1 Objetivo geral	41
2.2 Objetivos específicos	41
3 MATERIAIS E MÉTODOS	42
3.1 Casuística	42
3.2 Local de estudo	42
3.3 Aspectos éticos	42
3.4 Crítérios de inclusão e exclusão	43
3.5 Coleta de dados e processamento das amostras	43
3.6 Dosagem de citocinas IL-6 e IL-33 por ELISA	43
3.7 Variáveis analisadas	44
3.8 Análise estatística	45
4 RESULTADOS	46

4.1 Perfil clínico dos pacientes com SMD.....	46
4.2 Análise das concentrações de citocinas: Interleucina-6 e Interleucina-33.....	51
5 DISCUSSÃO.....	59
6 CONCLUSÃO.....	66
REFERÊNCIAS.....	67
APÊNDICE 1 – Dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes com SMD	78
APÊNDICE 2 – Dados clínicos dos controles	96
APÊNDICE 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	98
APÊNDICE 4 – Ficha de coleta de dados dos participantes da pesquisa	100
ANEXO 1 – Classificação Franco-Americana-Britânica da Síndrome Mielodisplásica.....	101
ANEXO 2 – Classificação da Síndrome Mielodisplásica segundo a Organização Mundial de Saúde 2001	102
ANEXO 3 – Classificação da Síndrome Mielodisplásica segundo a Organização Mundial de Saúde 2008	103
ANEXO 4 – Classificação da Síndrome Mielodisplásica segundo a Organização Mundial de Saúde 2016	104

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome mielodisplásica

1.1.1 Definição

As síndromes mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo heterogêneo e complexo de doenças clonais das células progenitoras hematopoéticas, que se caracterizam pela ocorrência de citopenia em uma ou mais linhagens de células do sangue periférico, displasia mielóide, anormalidades genéticas adquiridas e propensão à progressão para leucemia aguda (GANGAT, PATNAIK, TEFFERI, 2016).

A doença foi, durante bastante tempo, considerada uma condição pré-leucêmica, pela alta taxa de progressão para leucemia mielóide aguda (LMA), que ocorre em cerca de 30 a 40% dos casos (DOLATSHAD *et al.*, 2015 CHAMSEDDINE *et al.* 2016).

A SMD pode ser primária ou *de novo* e secundária ou doença relacionada à terapia (SMD-t). A sua forma primária ocorre em cerca de 85% a 90% dos casos e a sua etiologia ainda permanece pouco conhecida, uma vez que surge sem causas evidentes. Acredita-se que o processo de senescência da hematopoese possa contribuir para o aparecimento da doença. A SMD secundária ocorre em cerca de 10% a 15% dos casos e é decorrente de exposição prévia a agentes tóxicos, como quimioterápicos ou radiação ionizante. As formas secundárias são, geralmente, mais agressivas e mais comumente relacionadas a anormalidades citogenéticas complexas (BORTOLHEIRO, 2006; SEKERES, 2010; CHAMSEDDINE *et al.* 2016).

A SMD é uma patologia que acomete principalmente idosos, contudo, raramente podem ocorrer em crianças, e, nestes casos, são secundárias a anomalias hematológicas congênitas (VASSALO *et al.*, 2009).

1.1.2 Epidemiologia

A SMD é predominantemente uma doença de idosos e a sua incidência aumenta progressivamente com o avanço da idade (MALCOVATI *et al.*, 2013). A SMD, atualmente, é considerada a neoplasia hematológica mais comum em idosos (ZEIDAN *et al.* 2018).

Entretanto, é complicado estabelecer a real incidência de SMD, devido a diversos fatores, tais como a subnotificação, a existência de indivíduos com citopenias periféricas não esclarecidas e a resistência em se realizar exames invasivos em idosos, como o aspirado e a biópsia medular, procedimentos obrigatórios para o diagnóstico. Por conta disso, é provável que a incidência seja subestimada. (MALCOVATI *et al.*, 2013).

Desde que a SMD passou a ser reportada, sua incidência foi mais elevada quando comparada com a da LMA, até o ano de 2014, quando as taxas de incidência de ambas as patologias se tornaram semelhantes. Com relação à incidência específica por idade, a da SMD supera a da LMA a partir de aproximadamente 60 anos (ZEIDAN *et al.* 2018).

A taxa de incidência de SMD em indivíduos com idade inferior a 40 anos é baixa, representando apenas 0,1 novo caso/100.000 habitantes/ano. Esta incidência mais do que triplica da sexta para a sétima década de vida (de 2,2 para 8,6 novos casos/100.000 habitantes/ano) e da sétima para a oitava década de vida (de 8,6 para 28,3 novos casos/100.000 habitantes/ ano), chegando a uma incidência de 56,8 novos casos/ 100.000 habitantes/anos para indivíduos com idade \geq 80 anos. A idade mediana ao diagnóstico é de 77 anos (ZEIDAN *et al.* 2018).

A SMD afeta tanto homens quanto mulheres, porém é uma doença mais comum em homens (NEUKIRCHEN *et al.*, 2011). A idade é o fator de risco predominante para o desenvolvimento de SMD, mas o sexo masculino e indivíduos de raça branca também contribuem para um risco aumentado (ZEIDAN *et al.* 2018).

A incidência e os indicadores clínicos dos pacientes com SMD modificam-se de acordo com a área geográfica, fatores étnicos, ocupacionais, de estilo de vida e ambientais (BELLI *et al.* 2015).

No Brasil, ainda são escassos estudos que mostrem o perfil epidemiológico desta doença. O primeiro levantamento de SMD no Brasil foi realizado por Magalhães *et al.* (2010), quando foram avaliados 476 pacientes com diagnóstico confirmado de SMD e acompanhados em 12 centros terciários brasileiros. Foi constatada uma idade mediana de 68,3 anos ao diagnóstico, e predomínio do sexo feminino (50,8%) (MAGALHÃES *et al.*, 2010).

Belli *et al.* (2015), em um estudo retrospectivo realizado na América Latina, analisaram um total 1.080 pacientes com SMD primária, dos quais 100 pacientes eram oriundos do Chile, 345 do Brasil e 635 da Argentina. A mediana de idade encontrada neste estudo foi de 69 anos, com predomínio do sexo masculino (BELLI *et al.* 2015).

1.1.3 Patogênese

A patogênese da SMD (**Figura 1**) é complexa e multifatorial e envolve alterações genéticas e epigenéticas nos precursores mieloides, alterações imunes e mudanças no microambiente medular, o que resulta no desenvolvimento de um clone anômalo e geneticamente instável de célula tronco. Este clone anômalo apresenta alterações de proliferação e de maturação, com aumento de apoptose (ADÈS; ITZYKSON; FENAUX, 2014; OLNES *et al.*, 2011).

Aproximadamente 90% dos pacientes com SMD apresentam pelo menos uma mutação somática. Infere-se que o somatório de mutações que acontecem ao longo da vida do indivíduo seja responsável pela ativação de oncogenes e/ou desativação de genes supressores de tumor. Essas alterações dão origem a clones anômalos que apresentam vantagem de proliferação e deficiência de maturação (GANGAT; PATNAIK; TEFFERI, 2015).

Na maioria das vezes estas mutações ocorrem ao acaso, sem uma causa específica. Entretanto, há casos em que podem ser consequência da exposição prévia a agentes tóxicos ou radiação ionizante. (WALTER *et al.*, 2013).

Na SMD observa-se a coexistência de citopenias periféricas com uma medula normo ou hiperclular. O aumento da apoptose intra-medular é o principal fator que promove as citopenias periféricas observadas nas fases iniciais da doença (WANG *et al.*, 2018).

Acredita-se que o início da morte celular programada se dê através do gene Fas e seu ligante específico (Fas-L). Algumas citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e IFN- γ (interferon gama) podem induzir a expressão de Fas (GÓMEZ *et al.*, 2015).

Estudos clínicos e moleculares recentes mostram cada vez mais a participação do sistema imune e de marcadores inflamatórios na patogênese da

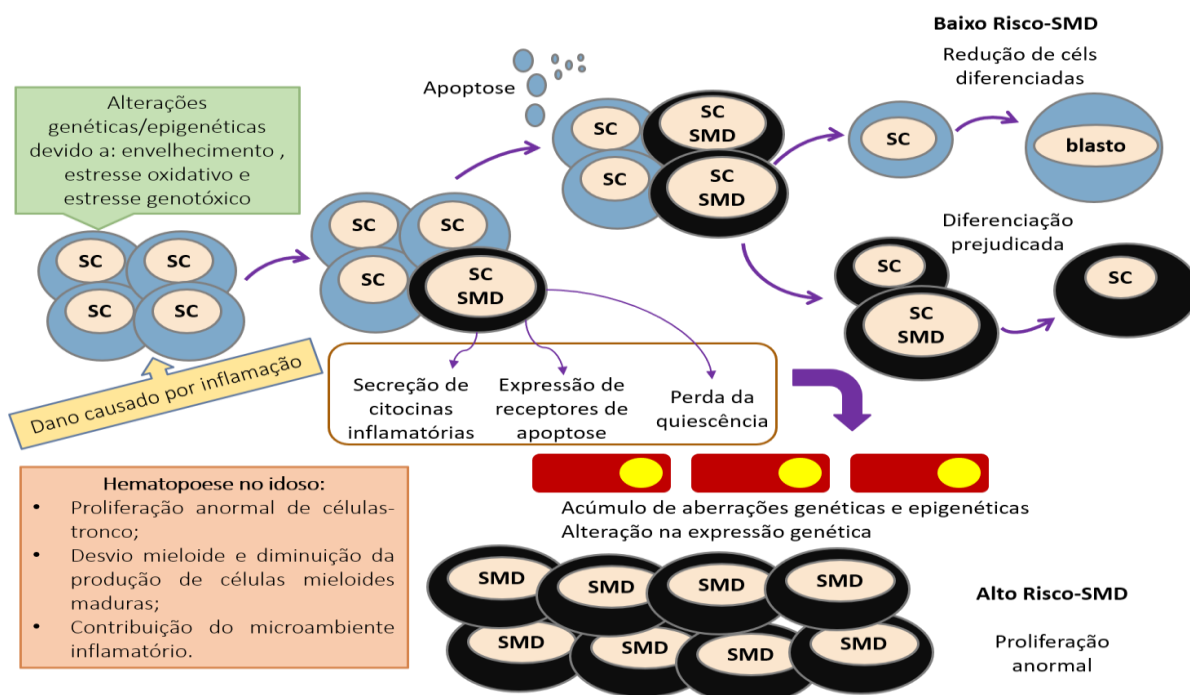
SMD (WANG *et al.*, 2018). Observa-se um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias, a saber: TNF- α , IFN- γ , IL-6 (interleucina 6), IL-8 (interleucina 8), entre outras, principalmente em pacientes com SMD de baixo risco. À medida que a doença vai progredindo, nota-se uma maior expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (interleucina 10), IL-4 (interleucina 4) e IL-13 (interleucina 13) (GÓMEZ *et al.*, 2015).

Portanto, um microambiente medular com maior expressão de citocinas pró-inflamatórias está associado à maior apoptose, uma característica presente principalmente nas fases iniciais de doença (SMD de baixo risco). Com a progressão da doença, a apoptose diminui e se observa uma maior evolução para LMA (KERBAUY *et al.*, 2007). (GÓMEZ *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2018; KORNBLAU *et al.* 2010; PARDANANI *et al.*, 2012).

Existem divergências entre os estudos quanto à expressão de citocinas em pacientes com SMD o que se explica, em parte, pela heterogeneidade das populações estudadas, com diferentes subtipos de SMD.

Além disso, alguns estudos analisaram o plasma de pacientes, enquanto outros avaliaram o soro. A ativação da cascata da coagulação no soro pode, potencialmente, interferir nessas dosagens. Por fim, é preciso identificar se os pacientes em estudo estão submetidos ou não a tratamento com hipometilante. Agentes hipometilantes induzem a apoptose em pacientes com SMD, o que pode provocar uma mudança no perfil de expressão de citocinas nos casos estudados (GÓMEZ *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2018; KORNBLAU *et al.* 2010; PARDANANI *et al.*, 2012; MOUDRA *et al.*, 2016).

Figura 1: Patogênese da Síndrome Mielodisplásica



Legenda: SC: *stem cell* (célula-tronco), SMD: síndrome mielodisplásica

Fonte: Adaptado de GÓMEZ *et al.* 2015

1.1.4 Diagnóstico

Alguns exames são mandatórios para o diagnóstico da SMD: o hemograma, o mielograma, para avaliação de alterações displásicas, avaliação dos depósitos medulares de ferro e contagem do percentual de blastos, a biópsia óssea, para avaliação de celularidade e grau de fibrose e o cariótipo, para avaliação de alterações cromossômicas (STEENSMA, 2012; MAGALHÃES, 2006).

O diagnóstico da SMD é baseado em análises qualitativas e quantitativas do sangue periférico e da medula óssea, e pode ser difícil em pacientes que não apresentam alterações objetivas como alteração cromossômica recorrente, presença de sideroblastos em anel ou excesso de blastos (MALCOVATI *et al.*, 2013; SHAHRABI *et al.*, 2016). Nesses casos é importante a realização de um protocolo de exclusão de causas não clonais. Dentre os principais critérios de exclusão estão: as deficiências nutricionais, efeitos de medicamentos, disfunções metabólicas e hormonais, doenças infecciosas, citopenias imuno-

mediadas e etilismo (MAGALHÃES e LORAND-METZE, 2004; MALCOVATI *et al.*, 2013; STEENSMA *et al.*, 2015, SHAHRABI *et al.*, 2016).

Além do mielograma e da biópsia óssea, a citogenética clássica é considerada o padrão-ouro para a identificação de alterações cromossômicas na SMD. Estas alterações estão relacionadas com diferentes prognósticos e constituem um dos principais fatores de risco para a doença (MALCOVATI *et al.*, 2013). Entretanto, cerca de 50% dos doentes com SMD apresentam uma citogenética normal, sem alterações estruturais recorrentes. É encontrada pelo menos uma alteração em cerca de 50% dos casos de SMD primária, e 80% a 90% das SMD secundárias (VISCONTE *et al.*, 2014).

Quando o cariótipo resulta em ausência de metáfases, pode ser realizada a técnica molecular de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), onde as células são estudadas na fase da interfase (MALCOVATI *et al.*, 2013; WEINBERG, HASSERJIAN, 2018).

1.1.5 Classificação

Em 1982, o grupo FAB (Francês - Americano – Britânico) propôs a primeira classificação para a SMD, baseada nas características citológicas juntamente com a contagem de blastos. Nesta classificação a SMD foi dividida em 5 subtipos (**ANEXO 1**): anemia refratária (AR), anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), anemia refratária com excesso de blastos (AREB), leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) e anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t) (BENNETT, 1982).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) sugeriu, em 2001, uma nova classificação para a SMD (**ANEXO 2**). Nesta classificação os subtipos da doença possuem uma melhor correlação com o prognóstico, terapia e evolução para LMA quando comparados com o grupo FAB. Nessa proposta o percentual de blastos foi reduzido para 20% como critério para diagnosticar a leucemia mieloide aguda, o grupo AREB foi dividido conforme o percentual de blastos na medula óssea em anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1), caracterizado por 5% a 9% de blastos na medula, e anemia refratária com excesso de blastos -2 (AREB-2), 10% a 19% de blastos na medula. Além disso, foram adicionados a esta nova classificação o subtipo CRDM (citopenia refratária

com displasia em múltiplas linhagens), a síndrome 5q- e a SMD não classificada. O subtipo AREB-t foi extinto e, por fim, a LMMC passou a ser classificada no grupo de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (VARDIMAN; HARRIS; BRUNNING, 2002).

A proposta de classificação de 2001 da OMS foi revisada e atualizada em 2008, dividindo agora a SMD em sete grupos (**ANEXO 3**), que são: citopenia refratária com displasia em uma linhagem (CRDU), que inclui os subgrupos anemia refratária (AR), neutropenia refratária (NR) e trombocitopenia refratária (TR); anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA); citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens (CRDM); anemia refratária com excesso de blastos-1 (AREB-1); anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2); síndrome mielodisplásica não classificável (SMD-N); SMD associada com deleção isolada do braço longo do cromossomo 5 (SMD-5q) (VARDIMAN *et al.*, 2009).

Em 2016, a classificação da OMS passou por uma nova revisão (**ANEXO 4**) e poucas mudanças foram propostas em relação à classificação anterior, sendo elas a extinção dos subgrupos anemia refratária, neutropenia refratária e trombocitopenia refratária, surgindo uma nova nomenclatura: SMD com displasia de única linhagem, além da adição da mutação do gene *splicing factor 3B subunit 1* (SF3B1) (STEENSMA, 2015; ARBER *et al.*, 2016).

1.1.6 Estratificação de risco

Levando em consideração a heterogeneidade clínica da doença e o risco variável de transformação para leucemia mieloide aguda, sistemas de análise de risco prognóstico foram propostos com o intuito de dividir os pacientes em subgrupos de risco e melhorar a capacidade de predizer sobrevida e progressão em pacientes com SMD. (GREENBERG *et al.*, 1997).

Greenberg *et al.* (1997) criaram o *International Prognostic Score System* (IPSS) (**Tabela 1**). O IPSS foi desenvolvido com base apenas na SMD primária e levou em consideração os seguintes parâmetros: presença e número de citopenias no sangue periférico, percentual de blastos na medula óssea e o grupo de risco citogenético, estratificando os pacientes em quatro subgrupos de

risco diferentes (baixo, intermediário-1, intermediário-2 e alto) com relação à sobrevida global e transformação para LMA.

Tabela 1: Estratificação de risco de acordo com IPSS de 1997

VARIÁVEL	Baixo	Intermediário I	Intermediário II	Alto
% Blastos na MO	<5%	5% a 10%	11% a 30%	>30%
Citogenética*	Bom	Intermediário		
Citopenia**	0 ou 1	2 ou 3	-	-
% de evolução para LMA	19	30	33	45
Sobrevida média (anos)	5,7	3,5	1,2	0,4

*Grupos de risco citogenético bom = normal ou -Y, del(5q), del(20q); Intermediário: outras alterações; Ruim: complexo (3 alterações ou mais); ou alterações do cromossomo 7. **Citopenias: contagem de neutrófilos: <100.000/mm³; hemoglobina <10g/dL.

Fonte: Adaptado de GREENBERG *et al.*, 1997.

O *WHO-based Prognostic Score System* (WPSS) (**Tabela 2**), foi uma proposta de integrar o IPSS com a classificação da OMS. Trata-se de um modelo prognóstico dinâmico de SMD que estratificou os pacientes em cinco grupos de risco e utilizou como parâmetros clínicos: o subtipo de SMD segundo a OMS, as características citogenéticas e a dependência ou não de transfusão (MALCOVATI *et al.*, 2005).

Tabela 2: Estratificação de risco de acordo com WPSS

VARIÁVEL	Valor 0	Valor 1	Valor 2	Valor 3
Categoria	AR, ARSA,	CRDM/	AREB I	AREB II
WHO	5q-	CRDM-RA		
Citogenética*	Favorável	Intermediário	Desfavorável	-
Dependência transfusional**	Não	Sim	-	-

*Grupos de risco citogenético: normal: del(5q), del(20q),-Y; intermediário: outras alterações; desfavorável: complexo (3 alterações ou mais). **Dependência transfusional: 1 transfusão a cada 8 semanas durante 3 meses. Categoria de risco de acordo com o score obtido: 0: muito baixo; 1: baixo; 2: intermediário; 3-4: alto; 4-5: muito alto.

Fonte: Adaptado de Malcovati *et al.*, 2005.

Atualmente, a estratificação de risco dos pacientes com SMD é baseada no sistema internacional de escore prognóstico revisado (*International Prognostic Score System Revised – IPSS-R*) (**Tabelas 3 e 4**). (GREENBERG *et al.*, 2012). O IPSS-R utiliza como variáveis clínicas as alterações citogenéticas (classificadas em riscos muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto), o percentual de blastos na medula óssea e a categorização da citopenias, a saber, concentração de hemoglobina, e contagens de plaquetas e neutrófilos, atribuindo pontuações para cada um destes parâmetros (GREENBERG *et al.*, 2012).

A anemia é a citopenia do sangue periférico mais comumente observada nos pacientes com SMD, e, para critério de prognóstico é categorizada em <8; 8 a <10; e ≥ 10 g/dL, recebendo pontuação de 1,5;1,0;0, respectivamente, de acordo com o IPSS-R. Já os neutrófilos são categorizados em <800 e $\geq 800/\text{mm}^3$, com pontuação de 0,5 e 0 respectivamente. Por fim, as plaquetas são categorizadas em ≤ 50.000 ; 50.000 a <100.000; e $\geq 100.000/\text{mm}^3$, com pontuação de 1; 0,5; 0 cada. (GREENBERG *et al.*, 2012).

O IPSS-R estratifica da seguinte forma o percentual de blastos na medula óssea: $\leq 2\%$ recebe pontuação zero (0); $>2\%$ a $<5\%$ recebe pontuação 1; de 5% a 10% recebe pontuação 2; e $>10\%$ recebe pontuação 3. (GREENBERG *et al.*, 2012).

As anormalidades cromossômicas mais comumente observadas são as deleções, que podem ocorrer nos cromossomos 5q, 7q, 11q, 12p, 13q, 17p e 20q. Monossomias, trissomias e translocações também podem ocorrer, porém são menos frequentes. (KEEN-KIM; NOORAIE; RAO, 2008; HAASE *et al.*, 2007). Vale ressaltar que, com exceção da deleção 5q-, não existem alterações patognomônicas na SMD (MALCOVATI; NIMER, 2008).

Ao final é feito o somatório das pontuações obtidas através da análise citogenética, do percentual de blastos na medula óssea, concentração de hemoglobina e da contagem de neutrófilos e plaquetas para se obter a categoria de risco do paciente: muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto (GREENBERG *et al.*, 2012).

Tabela 3: Variáveis de acordo com o IPPS-R

Citogenética	Muito bom	Bom	Intermediário	Ruim	Muito ruim
Pontuação	0	1	2	3	4
% blastos MO	≤2%	>2% a <5%	5% a 10%	>10%	-
Pontuação	0	1	2	3	
Hemoglobina (g/dL)	≥10	8 a <10	<8	-	-
Pontuação	0	1	1,5		
Neutrófilos (/mm³)	≥800	<800	-	-	-
Pontuação	0	0,5			
Plaquetas (/mm³)	≥100	50 a <100	≤50	-	-
Pontuação	0	0,5	1		

*Citogenética: muito bom= -Y, del(11q); bom= normal, del(5q), del(12q), del(20q), duplo - incluindo o del(5q); intermediário = del(7q), +8, +19, i(17q), outras anormalidades simples ou duplas; ruim = complexos (3 anormalidades), -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), duplos incluindo o -7/del(7q); Muito ruim= complexos (>3 anormalidades). Categoria de risco de acordo com o escore obtido: ≤1,5: muito baixo; >1,5 a 3: baixo; >3 a 4,5: intermediário; 4,5 a 6,0: alto; >6: muito alto.

Fonte: Adaptado de Greenberg *et al.*,2012.

Tabela 4: Estratificação de risco de acordo com o IPSS-R

Escore	Categoria de risco	Sobrevida (anos)
<1,5	Muito Baixo	8,8 (7,8 - 9,9)
>1,5 a 3	Baixo	5,3 (5,1-5,7)
>3 a 4,5	Intermediário	3,0 (2,7-3,3)
>4,5 a 6	Alto	1,6 (1,5-1,7)
>6	Muito alto	0,8 (0,7-0,8)

Fonte: Adaptado de Greenberg *et al.*,2012.

1.1.7 Tratamento

O único tratamento curativo para a SMD é o transplante halogênico de medula óssea, porém, devido à maioria dos doentes acometidos serem idosos e com múltiplas comorbidades, essa abordagem terapêutica muitas vezes não é indicada.

Para os pacientes com doença de mais baixo risco o objetivo do tratamento é corrigir as citopenias e garantir a qualidade de vida (SEKERES, 2009).

Fazem-se necessárias, como parte do tratamento de suporte, as transfusões de concentrados de hemácias e de concentrados de plaquetas e antibióticos para controle de infecções (SEKERES, 2009). Vale salientar que os doentes submetidos a múltiplas transfusões de concentrados de hemácias apresentam elevação da ferritina, sendo necessária a administração, nestes pacientes, de quelantes de ferro (LYLE *et al.*, 2018). Para pacientes com SMD de baixo risco e anemia dependente de transfusão, os agentes estimuladores de eritropoese constituem o tratamento de primeira linha (WANG *et al.*, 2018).

Atualmente, alguns fármacos podem ser utilizados no tratamento de SMD de baixo e alto risco. A lenalidomida está indicada no tratamento de pacientes com SMD de baixo risco, que são dependentes transfusionais e possuem como alteração cromossômica característica a deleção do 5q (SEKERES, 2009). Também podem ser utilizados como opção terapêutica em doentes com SMD de baixo risco a globulina anti-timocítica (ATG) e ciclosporina A para um grupo bem específico de casos (WANG *et al.*, 2018).

Para SMD de alto risco, os fármacos elegíveis para terapia são: azacitidina e decitabina, que são agentes hipometilantes. Estes medicamentos podem prolongar a vida de pacientes com SMD de alto risco, reduzir as citopenias periféricas e diminuir o risco de evolução para LMA (WANG *et al.*, 2018).

1.2 A inflamação na patogênese e progressão das neoplasias mieloides

A inflamação é uma resposta fisiológica do organismo ao dano tecidual local ou a uma infecção. A resposta inflamatória faz parte da resposta imune inata sendo, portanto, uma resposta inespecífica (GALDIERO, MARONE, MANTOVANI, 2018).

A resposta imune inata pode não ser suficiente para combater o patógeno, entrando em ação a resposta imune adaptativa. Isso acontecerá via apresentação antigênica ou pela secreção de citocinas que estimularão a resposta imune adaptativa de linfócitos T e B (FULOP *et al.*, 2018).

O processo inflamatório envolve várias células do sistema imune, mediadores moleculares e vasos sanguíneos. Sua função é eliminar a causa inicial da lesão, coordenar as reações do sistema imune inato, eliminar as células lesadas e os tecidos danificados para iniciar a reparação dos tecidos e restaurar sua função. A resposta inflamatória se divide em dois tipos: a primeira fase é a inflamação aguda e a segunda fase é a inflamação crônica (DUGGAL, 2018).

A inflamação crônica possui, sabidamente, um papel facilitador no surgimento do câncer. Evidências crescentes sugerem que a inflamação crônica pode promover a hematopoese clonal de potencial indeterminado (CHIP), ou simplesmente hematopoese clonal (CH), na qual mutações somáticas são encontradas em células do sangue ou da medula óssea, mas nenhum outro critério para neoplasia hematológica é encontrado (HEUSER, THOL, GANSER, 2016).

Os tumores podem favorecer a inflamação sob muitas formas. Por exemplo, as células tumorais liberam fatores quimiotáticos que reúnem macrófagos e neutrófilos. Outrossim, os tumores podem lesar o tecido saudável e, com isso, ativar células de defesa do nosso organismo, os granulócitos (DUGGAL, 2018).

O crescimento não controlado do câncer leva à produção de ácido láctico, que é responsável pela diminuição do pH do microambiente tumoral, que tem sido relacionado com a agressividade do câncer. O crescimento não controlado do câncer faz com que sejam necessárias adequações no metabolismo energético, para estimular a propagação celular. Assim, as células cancerosas aumentam a glicólise, além de aumentar o consumo de oxigênio, devido ao aumento do seu metabolismo. Isso leva a um quadro de hipóxia, que, por sua

vez, induz a produção de citocinas e outros fatores de inflamação (GALDIERO, MARONE, MANTOVANI, 2018).

A progressão do tumor pode ser induzida pela inflamação em vários tipos de neoplasias, porém, diferentemente do que já se sabe para os tumores sólidos, o papel da inflamação no início e progressão de neoplasias hematológicas ainda não está totalmente elucidado (FULOP *et al.*, 2018). A inflamação provavelmente desempenha um papel contributivo, se não causal, no início da CHIP, embora o mecanismo que liga a inflamação ao CHIP ainda permanece incerto (HEUSER, THOL, GANSER, 2016).

As células-tronco hematopoéticas (CTHs) são caracterizadas pela sua capacidade de auto-renovação e diferenciação em células especializadas do tecido sanguíneo e células do sistema imunológico (VELTEN *et al.* 2017). As CTHs são responsáveis por manter o bom funcionamento do sistema imune de um indivíduo e, quando ocorrem mutações com consequente alteração na proliferação e diferenciação das mesmas, neoplasias hematológicas podem surgir (HAAN *et al.* 2018).

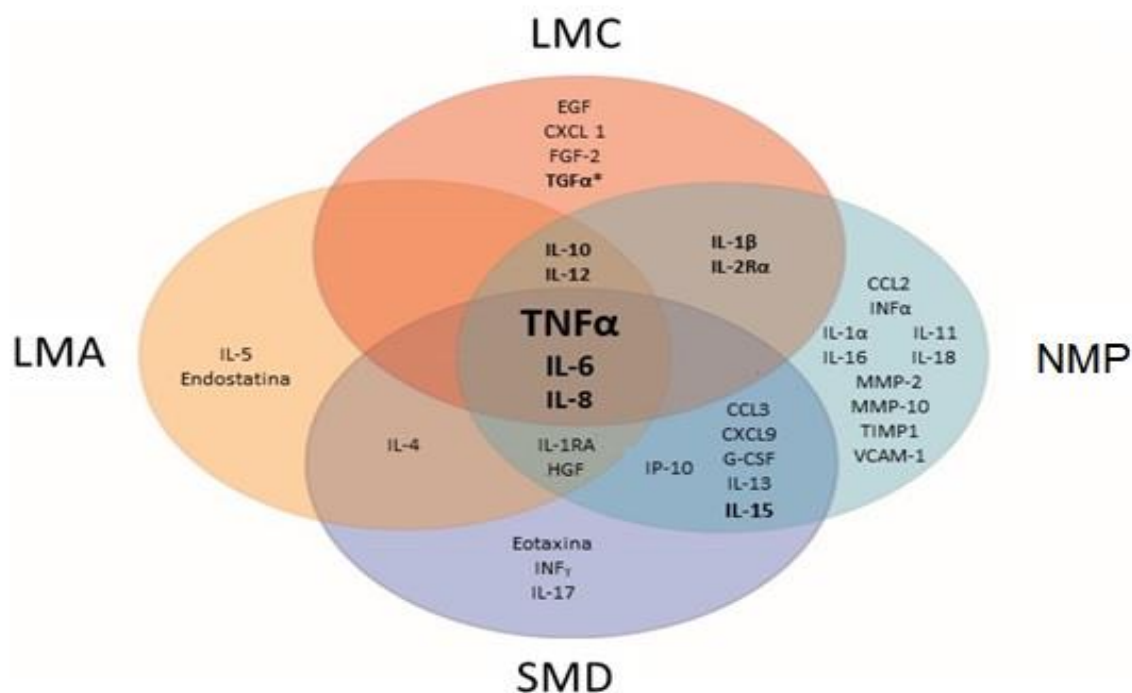
As neoplasias hematológicas podem se apresentar sob diferentes fenótipos, e uma característica comum observada entre elas é a presença de inflamação crônica nos indivíduos (GROARKE, YOUNG, 2019). O processo de envelhecimento, por si só, já é um fator que leva ao aumento na produção e expressão de citocinas inflamatórias. Acredita-se, portanto, que o envelhecimento pode contribuir para o início e progressão de malignidades mieloides (HAAN *et al.* 2018).

Embora várias citocinas estejam superexpressas em neoplasias mieloides, algumas delas podem ser mais comumente observadas (**Figura 2**), tais como TNF- α e a IL-6, com atividade pró-inflamatória e as citocinas anti-inflamatórias IL-10, IL-4 e IL-13, entre outras. As evidências sugerem que estas citocinas desempenham um papel importante na patogênese e progressão das neoplasias mieloides (GÓMEZ *et al.* 2015).

Em tumores sólidos, à medida que citocinas pró-inflamatórias vão tornando-se cronicamente elevadas, adquirem um impacto significativamente negativo na qualidade de vida destes pacientes. Em se tratando de neoplasias hematológicas, não há como predizer o real impacto dos sintomas físicos na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes, uma vez que a maior parte dos

tratamentos estão focados nas contagens sanguíneas e não nos sintomas (CRAVER *et al.* 2018).

Figura 2: Perfil de citocinas inflamatórias na patogênese de neoplasias mieloides



Legenda: LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica; NMP: neoplasias mieloproliferativas; SMD: síndrome mielodisplásica. EGF: fator de crescimento epidérmico; CXCL 1: ligando 1 da quimiocina (motivo CXC); CXCL9: ligando 9 da quimiocina (motivo CXC); CCL3: ligando 3 da quimiocina (motivo CC); CCL2: ligando 2 da quimiocina (motivo CC); FGF-2: fator de crescimento de fibroblastos; TGF α : fator de crescimento transformador alfa; IL-10: interleucina 10; IL-12: interleucina 12; TNF α : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-17: interleucina 17; IL-5: interleucina 5; IL-4: interleucina 4; IL-1 β : interleucina 1 beta; IL-13: interleucina 13; IL-15: interleucina 15; INF α : interferon alfa; INF γ : interferon gama; IL-1 α : interleucina 1 alfa; IL-16: interleucina 16; IL-11: interleucina 11; IL-18: interleucina 18; IL-1RA: antagonista do receptor da interleucina 1; HGF: fator de crescimento de hepatócitos; IL-2R α : cadeia alfa do receptor da interleucina-2; G-CSF: fator estimulador de colônias granulocitárias; MMP: MMP: metaloproteinase da matriz; TIMP: inibidor de tecido de metaloproteinases; VCAM: molécula de adesão celular vascular.

Fonte: Adaptado de CRAVER *et al.* 2018

O microambiente da medula óssea exerce um papel fundamental no que diz respeito às neoplasias hematológicas, podendo intensificar recaídas após processos quimioterápicos e até atuar como potencial alvo terapêutico no tratamento de algumas malignidades mieloides (CRAVER *et al.* 2018).

O papel da inflamação no desenvolvimento e na progressão de diversos tipos de câncer vem sendo amplamente estudado nos últimos anos. Entretanto,

para as malignidades mieloides o número de estudos nesse tema ainda é pequeno quando comparados aos estudos envolvendo cânceres sólidos. Especificamente tratando-se de SMD, nos últimos anos vem crescendo o número de estudos que envolvem a compreensão do papel da inflamação no desenvolvimento e progressão da doença.

1.2.1 Interleucina-6

A interleucina 6 (IL-6) é uma glicoproteína que pode apresentar-se sob várias formas, variando de um complexo de baixo peso molecular (20-30 kDa) a um complexo de alto peso molecular (200-450 kDa) (CHATURVEDI *et al.*, 2015). É constituída por 184 aminoácidos e possui atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa (YAO *et al.*, 2014).

Originalmente identificada como fator de diferenciação de células B, é uma citocina multifuncional que regula a resposta imune, hematopoese, resposta de fase aguda e inflamação. Esta citocina pode ser sintetizada por células endoteliais, fibroblastos, células mieloides, como os macrófagos e células supressoras derivadas de mieloides (MDSC), células tumorais e à estimulação por outras citocinas, principalmente IL-1 (interleucina-1) e TNF- α (TANAKA, NARAZAKI, KISHIMOTO, 2014).

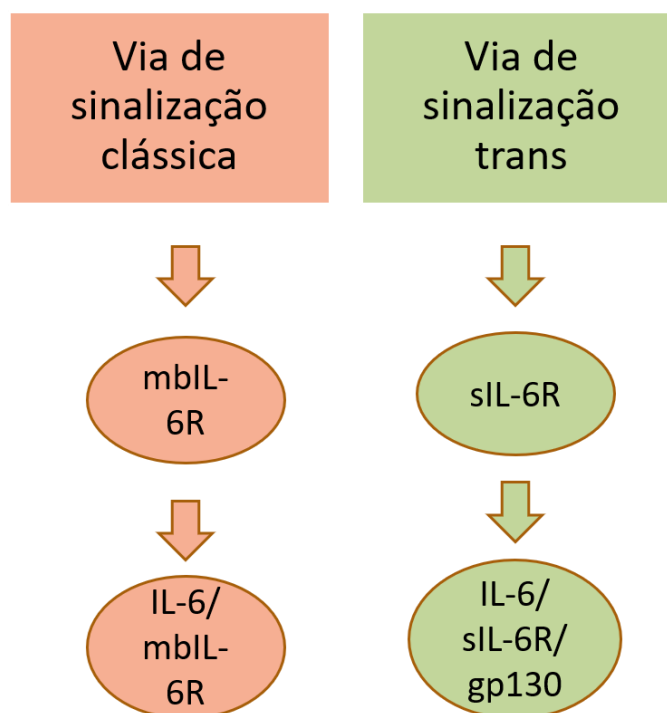
A IL-6 opera através de duas vias de sinalização distintas: a via de sinalização clássica e a via de sinalização trans. Ambas têm uma gama complexa de efeitos e influenciam múltiplos processos fisiológicos, mesmo na ausência de inflamação (ROSE-JOHN, 2017).

As isoformas do receptor de IL-6 influenciam se ocorre sinalização clássica ou trans (**Figura 3**). O receptor de IL-6 existe não apenas como um receptor ligado à membrana (mbIL-6R), mas também como uma isoforma solúvel (sIL-6R). A IL-6R solúvel é produzida via clivagem do receptor de membrana, através da expressão de metaloproteinases, como a ADAM 10 e a ADAM 17 ou através de *splicing*, sendo capazes, dessa forma, de sinalizar através de um processo chamado de trans-sinalização. Por outro lado, quando a IL-6 se liga a uma célula que expressa mbIL-6R, ocorre a sinalização clássica (GARBERS, ROSE-JOHN, 2018).

Na sinalização clássica, a IL-6 se liga ao seu receptor específico (IL-6R) ligado à membrana. Sob condições especiais, os receptores IL-6R se separam da membrana da célula, difundem-se no plasma e circulam na corrente sanguínea. Esses receptores solúveis (sIL-6R) são fundamentais para a trans-sinalização de IL-6 (MIHARA *et al.*, 2012).

Esta só inicia quando o complexo de IL-6/sIL-6R se associa a glicoproteína transdutora de sinal 130 (gp130), fazendo com que a homodimerização de gp130 forme um complexo receptor de IL-6 ativado. (SCHMIDT-ARRAS, ROSE-JOHN, 2016).

Figura 3: Representação esquemática das vias de sinalização da IL-6



Legenda: IL-6: interleucina 6; mbIL-6R: receptor de IL-6 ligado à membrana; sIL-6R: receptor de IL-6 solúvel; gp130: glicoproteína transdutora de sinal 130.

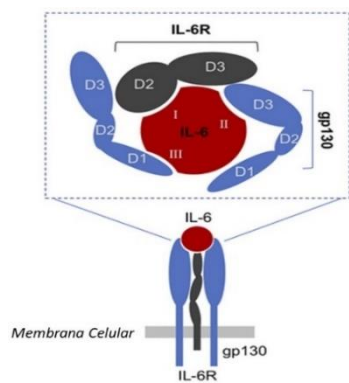
Fonte: Próprio autor.

A IL-6 se liga à IL-6R e à gp130, formando um complexo de sinalização. A IL-6 é composta por quatro hélices α antiparalelas longas, que formam três epítomos distintos. Estes atuam como locais de ligação ao receptor (locais I, II e III) (**Figura 4**). A IL-6 se liga aos domínios D2 e D3 da IL-6R através do local de

ligação I e através dos locais II e III ao domínio de ligação D3 e domínio D1 da gp130, respectivamente (TAHER, DAVIES, MAHER, 2018).

Estes complexos reúnem regiões intracelulares da gp130 para iniciar uma cascata de transdução de sinal através de certos fatores de transcrição: JAK (Janus tirosino quinase) e STAT (transdutor de sinal e ativador de transcrição) (**Figura 5**) (TAHER, DAVIES, MAHER, 2018).

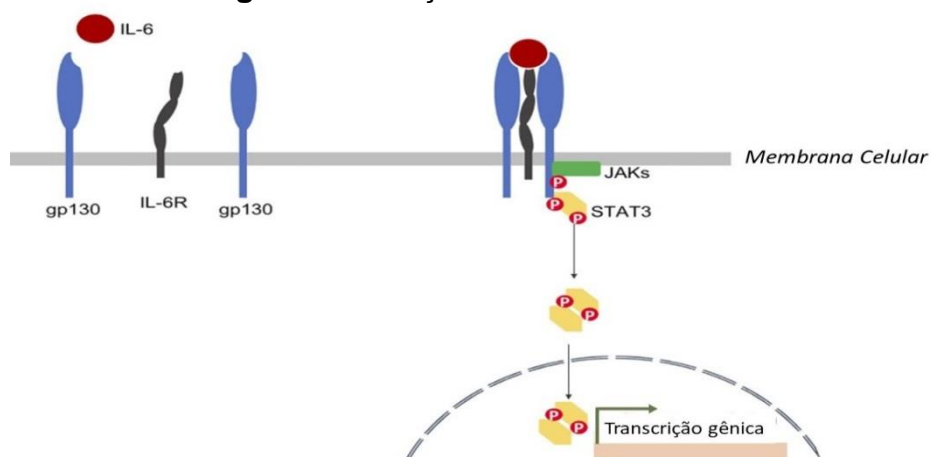
Figura 4: Complexo IL-6 / IL-6R / gp130



Legenda: IL-6 em vermelho; IL-6R em preto; gp130 em azul; D: domínios de ligação; I, II e III: sítios de ligação.

Fonte: Adaptado de TAHER, DAVIES, MAHER, 2018

Figura 5: Ativação da via JAK-STAT via IL-6



Legenda: gp (glicoproteína), IL6-R: receptor ligado a membrana da IL-6, JAK (Janus tirosino quinase), STAT (transdutor de sinal e ativador de transcrição).

Fonte: Adaptado de TAHER, DAVIES, MAHER, 2018

Durante a formação do complexo (IL6/IL6R/gp130), duas moléculas de gp130 se dimerizam, resultando na ativação de JAK e subsequente fosforilação dos resíduos de tirosina citoplasmáticos da gp130. O STAT3 torna-se fosforilado após a ligação dos resíduos da gp130 fosforilados e se desliga do receptor, deslocando-se para o núcleo na forma de homodímeros que dirigem a expressão gênica (DEL GIUDICE, GANGESTAD, 2018).

A IL-6 desempenha um papel importante em diversas atividades biológicas e possui funções significativas na regulação do sistema imune, desempenhando um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra patógenos e estresse agudo (YAO *et al.*, 2014).

Além de sua ação na regulação imunológica, exerce um papel importante na manutenção de hepatócitos, células progenitoras hematopoéticas, esqueleto, placenta, sistema cardiovascular, sistema endócrino e sistema nervoso (MURAKAMI, KAMIMURA, HIRANO, 2019).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação/manutenção de linfócitos T citotóxicos e células natural killer. Além disso, ativa astrócitos e micróglia e regula a expressão de neuropeptídeos após lesão neuronal, contribuindo para sua regeneração (ROTHAUG, BECKER-PAULY, ROSE-JOHN, 2016).

Em condições normais, espera-se uma concentração na circulação sanguínea de quase 1 pg / mL de IL-6 (NARBUTT *et al.*, 2008). Um aumento em seu nível é encontrado sob diversas condições, tais como hiperglicemia aguda (DEVARAJ *et al.*, 2005), refeição rica em gordura (BLACKBURN *et al.*, 2006), atividade física (REIHMANE, DELA, 2014), sepse (NAFFAA *et al.*, 2013) e envelhecimento (LASRY, BEM-NERIAH, 2015).

É uma das citocinas pró-inflamatórias e pró-tumorigênicas mais bem caracterizadas. O papel pró-tumorigênico da IL-6 em pacientes com câncer é complexo porque a IL-6 exerce múltiplos efeitos não apenas nas células tumorais, e sua ação é mediada de maneira autócrina e parácrina (DRUTSKAVA *et al.*, 2015; DRUTSKAVA *et al.*, 2018).

Sua superexpressão foi relatada no microambiente de quase todos os tipos de tumores. Níveis elevados de IL-6 promovem a tumorigênese e são conhecidos por estarem associados ao crescimento agressivo do tumor,

regulando múltiplos mecanismos de sobrevivência, proliferação, angiogênese, invasividade e metástase. (TSUKAMOTO *et al.*, 2017).

Níveis elevados de IL-6 estão associados a inibição da resposta Th1 dos linfócitos (o que diminui sua capacidade de ajudar as células TCD8 + e as células dendríticas, resultando em respostas imunes adaptativas prejudicadas contra os tumores) e produção de citocinas IL-4 e IL-21 (interleucina 21), correlacionando-se a um pior prognóstico e menor tempo de sobrevida (MURAKAMI, KAMIMURA, HIRANO, 2019).

A IL-6 atua como um fator crítico que medeia uma alça imunossupressora inter-relacionada entre células T, células mieloides e células tumorais para exacerbar a progressão do tumor. Isso apoia a ideia de que a inflamação desregulada em pacientes com câncer é favorável à progressão do tumor (KUMARI *et al.*, 2016).

Em cânceres hematológicos a IL-6 é sintetizada pelas próprias células malignas e pelas células estromais da medula óssea. A expressão está comumente aumentada em neoplasias mieloides, sugerindo que esta citocina pode desempenhar um papel importante na patogênese e progressão dessas neoplasias (CRAVER *et al.* 2018).

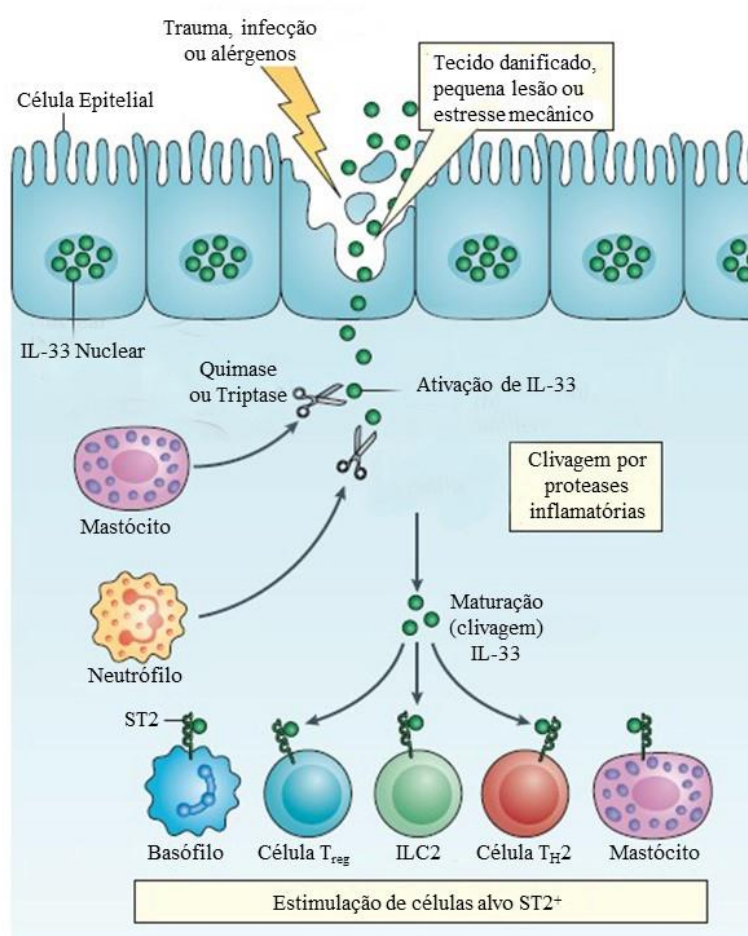
Uma meta-análise recente realizada por Shi *et al* (2019), que incluiu um total de 697 indivíduos de 11 estudos, analisou o perfil de algumas citocinas no sangue periférico e/ou medula óssea de pacientes com SMD. Esse estudo demonstrou níveis significativamente elevados de IL-6 nos pacientes quando comparados ao grupo controle e níveis mais elevados em pacientes de alto risco, embora sem significância estatística (SHI *et al.*, 2019).

1.2.2 Interleucina-33

Descoberta em 2003, a interleucina 33 (IL-33) é um membro de citocina nuclear derivada da família IL-1. É considerada um modulador imunológico com papel importante em doenças inflamatórias alérgicas e crônicas, sendo expressa por diferentes tipos celulares durante a homeostase e a inflamação (GORBACHEVAA, MITKIN, 2019). Geralmente é liberada após lesão celular ou tecidual, servindo como um “alarme”, sendo considerada, portanto, um padrão molecular associado a dano (DAMP) (WASMER, KREBS, 2017).

A IL-33 é produzida em uma conformação completa formada por 270 aminoácidos (30 kDa) e, uma vez liberada no núcleo, é clivada por proteases inflamatórias de neutrófilos e mastócitos, ocorrendo a transformação da IL-33 de comprimento total em estruturas mais curtas (18–21 kDa), cuja ação é 30 vezes mais potente. Contudo, foi amplamente descrito que esse processo de ativação não é necessário para que a IL-33 exerça sua função, uma vez que possui diferentes formas bioativas. **(Figura 6)** (LIEW; GIRARD; TURNQUIST, 2016).

Figura 6: Regulação da atividade da IL-33



Legenda: IL-33: interleucina 33; ILC2: células linfoides inatas do tipo 2; célula Treg: célula T regulatória; célula Th2: célula *helper* do tipo 2. ST2: receptor cognato da tumorigenicidade 2.

Fonte: Adaptado de LIEW; GIRARD; TURNQUIST, 2016

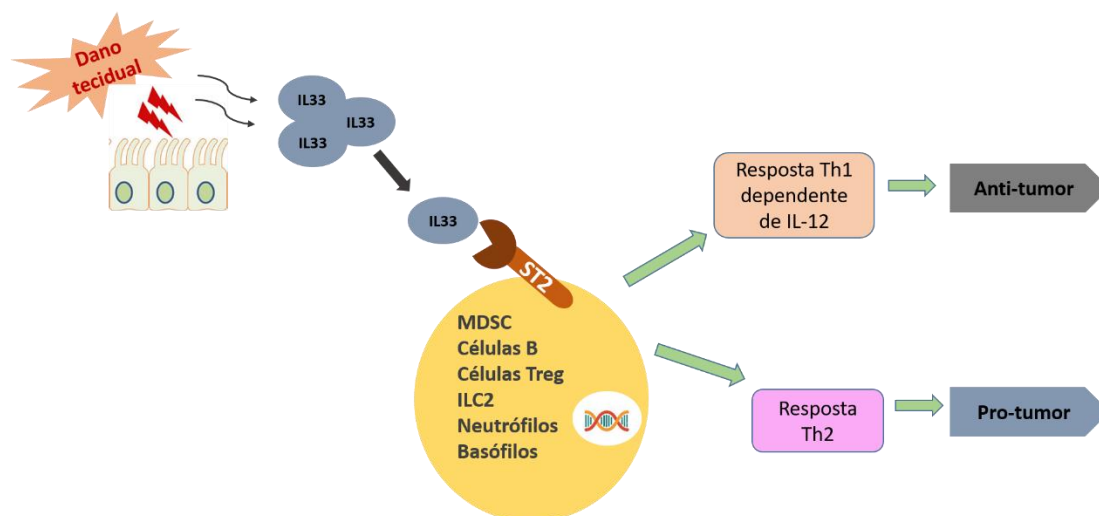
Para a regulação dessa citocina, muitos mecanismos estão envolvidos, sendo a localização ou retenção nuclear de IL-33 fundamental para a homeostase imune, delimitando os seus efeitos pró-inflamatórios (HARDMAN, OGG, 2016). Após a síntese, seu comprimento total é conduzido ao núcleo, ligando-se à cromatina, podendo interferir na regulação da expressão gênica através da ligação com as histonas H2A e H2B e ativando a enzima desacetilase-3 (HDAC), conseqüentemente interferindo no remodelamento da cromatina e mecanismos epigenéticos (ROUSSEL, *et al.* 2008). Portanto, sugere-se que a localização nuclear e a ligação a histonas são importantes para a função da IL-33 (AFFERNI *et al.*, 2018).

Com isso, a IL-33 nuclear de comprimento total age como um fator de transcrição, modulando a expressão gênica de citocinas (LIEW; GIRARD; TURNQUIST, 2016). Ela pode ser degradada pela ação das caspases pró-apoptóticas 3 e 7, levando à sua inativação (LUTHI, *et al.* 2009).

Após lesão tecidual ou dano celular, ela é rapidamente liberada no espaço extracelular, onde se liga ao receptor cognato da tumorigenicidade 2 (ST2), encontrado na membrana das células-alvo, para ativar de forma potente uma resposta imune (SHEN, LIU, ZHANG, 2018). A maioria das células hematopoéticas apresenta o receptor ST2, tais como: células T auxiliares (Th2), células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2s), células CD8 + T, algumas células Treg, células *natural killer* (NK), mastócitos, células B, neutrófilos, basófilos, eosinófilos e células supressoras derivadas de mieloides (MDSC) (**Figura 7**) (ALLEGRA *et al.*, 2019).

A principal atividade funcional da IL-33 se dá através da interação com o seu receptor específico ST2, que estimula a diferenciação das células auxiliares TCD4+ a um fenótipo CD4 + Th2 (GORBACHEVAA, MITKIN, 2019). Entretanto, a IL-33 pode promover a diferenciação CD4 + Th1 por um mecanismo dependente de IL-12 (interleucina 12) e ST2 (**Figura 7**) (AFFERNI *et al.*, 2018.).

Figura 7: Representação esquemática da ligação da IL-33 ao seu receptor específico ST2



Legenda: IL-33: interleucina 33; MDCS: células supressoras derivadas de mieloides, Células T reg: células T regulatórias, ILC2: células linfoides inatas do tipo 2; Th1: células T auxiliares do tipo 1; Th2: células T auxiliares do tipo 2; IL-12: interleucina 12.

Fonte: Adaptado de ALLEGRA *et al.*, 2019

Sua natureza pleiotrópica pode explicar o fato de que a IL-33 está relacionada em uma grande variedade de doenças não alérgicas, como por exemplo doenças infecciosas, cardiovasculares, pulmonares, fibróticas, osteomusculares e câncer, refletindo o seu papel na homeostase tecidual e metabólica (CAYROL; GIRARD, 2018).

Embora inicialmente estudada no contexto de alergia, infecção e inflamação, nos últimos anos a IL-33 ganhou atenção especial na imunologia das neoplasias. Evidências crescentes sugerem que a IL-33 pode ter funções ambíguas, promover ou diminuir a imunidade tumoral, a depender do tipo de tumor, local de expressão e concentração local (GORBACHEVAA, MITKIN, 2019)

Existem diversos relatos de que a IL-33 pode desempenhar papéis opostos no desenvolvimento do câncer, podendo apresentar atividades anti ou pró-tumorigênica até mesmo dentro da mesma doença. Nos dois papéis ela age como um potente modulador no microambiente tumoral, modulando o fenótipo e a malignidade do tumor (LARSEN, 2018).

Estudos sugerem que a imunidade antitumoral do tipo Th1 fornece um maior índice terapêutico e promove respostas duradouras associadas à

regressão tumoral, uma vez que ela ativa preferencialmente a imunidade celular, ocorrendo uma estimulação potente da atividade citotóxica das células (ALLEGRA *et al.*, 2019). Já a resposta imune do tipo Th2 suprime a imunidade celular, acionando uma resposta do tipo humoral, promovendo o recrutamento de eosinófilos no microambiente tumoral, além da produção de fatores de crescimento e citocinas que suportam o crescimento e a metástase de tumores (AFFERNI *et al.*, 2018).

O envolvimento do eixo IL-33 / ST2 no câncer foi relatado pela primeira vez no câncer de mama, usando camundongos *knockout* para ST2. A perda de ST2 no sexo feminino inibiu o crescimento de células neoplásicas e reduziu significativamente as metástases, quando comparadas aos controles (JOVANOVIĆ, *et al.* 2011). Administrações repetidas de IL-33 resultaram em crescimento tumoral acelerado e aumento de metástases, mostrando promoção da proliferação de células tumorais e angiogênese em camundongos selvagens, mas não em ST2 - / - (JOVANOVIĆ, *et al.* 2014).

Em humanos, a expressão da IL-33 é associada com a progressão do câncer de mama, sendo preditivo de pior prognóstico e diminuição da sobrevivência. Pacientes com carcinoma apresentaram um aumento significativo de IL-33 quando comparados a pacientes com tumor benigno de mama (LU, *et al.* 2014; YANG, *et al.* 2015; LIU, *et al.* 2014).

Resultados similares foram encontrados também em outros tipos de cânceres, como no câncer colorretal (AKIMOTO; TAKENAGA, 2018), carcinoma hepatocelular (BRUNNER, *et al.* 2015), câncer hepato-biliar (LI, *et al.* 2014), câncer de pâncreas (MASAMUNE, *et al.* 2010), câncer de pulmão (HU, *et al.* 2013), câncer de ovário (TONG, *et al.* 2016), carcinoma espinocelular (ISHIKAWA, *et al.* 2014), câncer de pele (BYRNE, *et al.* 2011) entre outros (LARSEN *et al.*, 2018).

Em contrapartida, também foram observados papéis opostos do eixo IL-33/ST2 no desenvolvimento e na malignidade do câncer colorretal (O'DONNELL *et al.* 2016), câncer de pulmão (KIM, *et al.* 2015; AKIMOTO, *et al.* 2016), câncer de próstata e renal (SARANCHOVA, *et al.* 2016), tumor de glândulas salivares (ROSSLE, *et al.* 2016) e câncer de pele (BERGOT, *et al.* 2015), levando a resultados conflitantes (LARSEN *et al.*, 2018).

Musolino et al (2013) realizaram um estudo sobre o envolvimento da IL - 33 em portadores de mieloma múltiplo (MM) e de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e compararam com um grupo controle. Foi encontrada uma diferença significativa entre os níveis de IL-33 nos pacientes afetados por MM, MGUS e nos controles, e uma correlação negativa nos pacientes com MM entre o nível de IL-33 e o estágio da doença. Esses resultados sugeriram que durante a progressão da doença ou a transição de uma condição benigna, como MGUS, para uma situação como MM, a deficiência na secreção de citocinas piorou progressivamente, acreditando-se que essa alteração imunológica levou a um aumento do crescimento do tumor e perda do controle do sistema imunológico (MUSOLINO, *et al.* 2013).

No modelo murino de neoplasias mieloproliferativas (MPNs), demonstrou-se que a IL-33 desempenha um papel importante no suporte à mielopoiese desregulada, indicando um papel central na patogênese das MPNs. A IL-33 melhorou a sobrevivência das linhagens celulares positivas para JAK2V617F e a ablação genética da via de sinalização da IL-33 restaurou a hematopoese normal (MAGER, *et al.* 2015).

Gangemi *et al.* (2013) estudaram os níveis de IL33 em pacientes com policitemia vera e trombocitemia essencial em conjunto com a análise da mutação JAK2V617F e avaliaram uma possível relação entre os níveis desta interleucina e complicações trombóticas ou com prurido. Houve correlação positiva entre os níveis de IL-33 e prurido, mas não houve correlação entre os níveis de IL-33 e mutação do JAK2V617F, indicando que níveis plasmáticos reduzidos de IL-33 podem contribuir para a alteração da função dos linfócitos Th2 (GANGEMI *et al.*, 2013).

Em um modelo experimental de leucemia mieloide aguda, a IL-33 inibiu significativamente o crescimento de leucemia, melhorando a taxa de sobrevivência de camundongos de maneira dependente de células T CD8 + e promovendo maturação e ativação de células dendríticas. Notavelmente, a combinação do bloqueio do ponto de verificação PD1 com IL-33 prolongou ainda mais a sobrevivência, com 50% dos camundongos obtendo regressão completa (QIN *et al.*, 2016).

Apesar de se saber que o eixo IL-33/ST2 é uma importante via de sinalização para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, incluindo

neoplasias mieloproliferativas, o seu verdadeiro papel na SMD ainda não é compreendido.

Tendo em vista a contribuição do microambiente inflamatório na patogênese e progressão da SMD, propomos nesse trabalho avaliar o perfil da citocina IL-33 nos pacientes com SMD pois, até o presente momento, são raros os trabalhos que avaliam essa citocina e fazer um comparativo com a IL-6, que já é uma citocina amplamente estudada em diversas doenças mieloides, inclusive na SMD.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar os marcadores IL-6 e IL-33 em pacientes com síndrome mielodisplásica acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes adultos com SMD
- Caracterizar os pacientes com SMD quanto à sua classificação e estratificação de risco;
- Determinar a concentração de IL-6 e de IL-33 nos indivíduos analisados e verificar a relação dessa variável com as características clínico-laboratoriais dos pacientes com SMD;
- Testar a correlação entre IL-6 e IL-33 em pacientes com SMD.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo transversal realizado no período de 2018 a 2019, composto por 101 pacientes com diagnóstico confirmado de SMD, acompanhados no ambulatório específico de SMD do Hospital Universitário Walter Cantídio, e que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE 3**). Foram também incluídos 59 indivíduos idosos, sem doença hematológica, com faixa etária entre 55 e 92 anos, acompanhados no serviço de Geriatria do Hospital Universitário Walter Cantídio, e que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa como grupo controle, mediante assinatura do TCLE.

3.2 Local de estudo

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), no Laboratório de Citogenômica do Câncer, no Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer da Universidade Federal do Ceará.

3.3 Aspectos éticos

A presente pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará e do Hospital Universitário Walter Cantídio (nº do parecer: 3.438.693), utilizando-se de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentados (**APÊNDICE 3**).

Nestes termos, a equipe executora desta pesquisa comprometeu-se a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico confirmado de SMD. Foram excluídos do estudo indivíduos com doença inflamatória conhecida ou que tiveram coleta de sangue periférico insuficiente e/ou com qualidade da amostra inapropriada para análise, após processamento.

3.5 Coleta de dados e processamento das amostras

Os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes com SMD foram coletados a partir dos prontuários médicos e utilizou-se como ferramenta um formulário próprio (**APÊNDICE 4**).

Para as análises de citocinas foram coletados 8 mL de sangue periférico de cada indivíduo, em dois tubos Vacutainer® contendo EDTA. Após a coleta, as amostras foram encaminhadas, sob refrigeração, ao Laboratório de Citogenômica do Câncer, da Universidade Federal do Ceará, onde foram centrifugadas a 1200 rpm por 10 minutos, realizada a alíquota do plasma e, posteriormente, este foi armazenado em freezer a uma temperatura de -80°C até a realização do ensaio imunoenzimático ELISA e o resultado foi expresso em pg/mL.

3.6 Dosagem de citocinas IL-6 e IL-33 por ELISA

As citocinas (IL-6 e IL-33) foram dosadas no plasma dos indivíduos através do método de ELISA sanduíche, utilizando-se kits *DuoSet* ELISA (R&D Systems) e seguindo-se as orientações do fabricante. Estas dosagens foram realizadas no Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer (LAFICA), da Universidade Federal do Ceará.

Foram utilizadas placas de poliestireno com 96 poços, as quais foram sensibilizadas overnight a 4°C com anticorpo de captura monoclonal anti- IL-6 e anti- IL-33, diluído em PBS (*Phosphate – Buffered saline*). Após esse período os poços foram lavados 3 vezes com 400µL do tampão de lavagem e secos vertendo em papel absorvente. Posteriormente, foi realizado o bloqueio da placa através da adição de 300 µL, em cada poço, de diluente de ensaio, seguido de

incubação à temperatura ambiente por 1 hora. A seguir, a placa foi lavada conforme descrito anteriormente. Foram adicionados aos diferentes poços da placa 100 µL de cada concentração do padrão, do plasma dos pacientes e grupo controle, cobertos por fita adesiva e incubados por 2h à temperatura ambiente. Após este período, foram realizadas 3 lavagens e em seguida adicionados 100µL da diluição de trabalho da Streptavidin-HRP. A placa foi selada e incubada por 20 min em uma sala escura e a temperatura ambiente. Posteriormente, a placa foi novamente aspirada e lavada por 3 vezes. Em seguida, foram adicionados 100 µL do substrato enzimático, constituído por soluções estabilizadoras de peróxido de hidrogênio e de tetrametilbenzidina (TMB). A placa foi incubada no escuro à temperatura ambiente por 20 min e então adicionaram-se 50 µL de solução de parada a cada poço. A leitura da placa foi realizada em leitor de ELISA utilizando filtro de comprimento de onda de 450 nm.

3.7 Variáveis analisadas

- Classificação da OMS (2016): os pacientes foram classificados como SMD com displasia em única linhagem (SMD-DU), SMD com displasia em múltiplas linhagens (SMD-DM), SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem (SMD-SA-DU) SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens (SMD-SA-DM), SMD com excesso de blastos 1 (SMD-EB-1), SMD com excesso de blastos 2 (SMD-EB-2), SMD com del 5q isolada, SMD não classificável (SMD-U);

- Formas de apresentação da doença: iniciais (SMD-DM, SMD-SA-DU, SMD-AS-DM) e avançadas (SMD-EB-1, SMD-EB-2);

- Celularidade da medula óssea: hipocelular, normocelular e hiper celular;

- Displasias na medula óssea: 0, 1 displasia, 2 displasias ou 3 displasias;

- Displasias: presença de diseritropoese, disgranulopoese e dismegacariopoese

- Sideroblastos em anel: presença ou ausência;

- Faixas de porcentagens de sideroblastos em anel: 0, 1-14% e >15%;

- Porcentagens de blastos categorizada: $\leq 10\%$ e $> 10\%$;
- Cariótipo: normal ou alterado;
- Cariótipo (número de alterações): normal, 1 alteração, 2 alterações e complexo (3 alterações ou mais);
- Quanto ao prognóstico (IPSS-R): muito favorável, favorável, intermediário, desfavorável ou muito desfavorável;
- Classificação dos valores de hemoglobina (Hb) (IPSS-R): $\geq 10\text{g/dL}$, $8- < 10\text{g/dL}$ e $< 8\text{g/dL}$;
- Classificação dos valores de neutrófilos (IPSS-R): $\geq 800/\text{mm}^3$ e $< 800/\text{mm}^3$;
- Classificação dos valores de plaquetas (IPSS-R): $\geq 100.000/\text{mm}^3$, $50.000 - < 100.000/\text{mm}^3$ e $< 50.000/\text{mm}^3$;
- Classificação do número de citopenias no sangue periférico: 0/1 ou 2/3;
- Classificação do grupo de risco de acordo com o IPSS-R: muito baixo, baixo, intermediário, alto ou muito alto;

3.8 Análise estatística

Os testes de Skinner's/Kurtosis e Shapiro-Wilk foram utilizados para verificar se os dados de cada variável analisada apresentavam distribuição normal (o primeiro para variáveis com mais de 50 casos e o segundo para variáveis com menos de 50 casos). Após a análise de distribuição dos dados, verificamos que eles não apresentam distribuição normal e seguimos com os seguintes testes não paramétricos: Mann–Whitney para a comparação da mediana entre dois grupos, e teste de Kruskal-Wallis para a comparação da mediana em variáveis com três ou mais grupos. Para a realização das análises estatísticas utilizou-se o software *SPSS Statistics 21* e para a elaboração dos gráficos o software *GraphPad Prism 6*.

4 RESULTADOS

4.1 Perfil clínico dos pacientes com SMD

O número amostral do estudo (n) foi constituído por 101 pacientes com SMD e 59 voluntários sadios para o grupo controle.

De acordo com a etiologia da doença, 97 eram portadores de SMD primária (96,04%) e 04 portadores de SMD secundária à terapia anterior (t-SMD) (3,96%). Com relação ao sexo dos pacientes, 65 indivíduos eram do sexo feminino (64,4%) e 36 do sexo masculino (35,6%) (**Tabela 5**).

A média de idade foi de 71,1 anos (38-98 anos). Dentre este grupo, 18 pacientes tinham idade ≤ 60 anos, 20 pacientes com $>60-\leq 70$ anos, 41 pacientes com $>70-\leq 80$ anos e 22 pacientes com >80 anos. A média de idade do grupo controle foi de 72 anos (55-92 anos). A diferença de idade entre os grupos não foi significativa ($p=0.858$) (**Tabela 5**).

Tabela 5: Caracterização descritiva das variáveis demográficas dos pacientes com SMD

VARIÁVEIS		N°	%
Grupo	Controle	59	36,9
	Caso	101	63,1
Etiologia	SMD primária	97	96,04
	SMD secundária	04	3,96
Sexo	Feminino	65	64,4
	Masculino	36	35,6
Idade (categorizada pelo IPSS 2012)	≤ 60 anos	18	17,8
	$>60 - \leq 70$ anos	20	19,8
	$>70 - \leq 80$ anos	41	40,6
	>80 anos	22	21,8
Idade (categorizada)	≤ 60 anos	18	17,8
	>60 anos	83	82,2

De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 os pacientes foram distribuídos em 8 subtipos. A maioria dos pacientes

pertencia, então, ao subtipo SMD-DM. Verificou-se que 78 (77,2%) dos casos foram classificados nas formas iniciais (SMD-DU, SMD-DM, SMD-SA-DU, SMD-SA-DM, SMD com del5q e SMD indeterminada) e 23 (22,8%) nas formas avançadas (SMD-EBI e SMD EBII) (**Tabela 6**).

Tabela 6: Estratificação clínica dos pacientes pela classificação da OMS (2016).

VARIÁVEIS		N°	%
Classificação da OMS	SMD-DU	09	9,3
	SMD-DM	40	41,2
	SMD-SA-DU	06	6,2
	SMD-SA-DM	14	14,5
	SMD-EBI	15	15,5
	SMD-EBII	08	8,2
	SMD-del5q	04	4,1
	SMD-U	01	1,0
Formas da SMD	Iniciais	78	77,2
	Avançadas	23	22,8

Legenda: SMD-DU: síndrome mielodisplásica com displasia em única linhagem; SMD-DM: síndrome mielodisplásica com displasia em múltiplas linhagens;),SMD-AS-DU: síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD -AS-DM: síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EBI: síndrome mielodisplásica com excesso de blastos 1; SMD-EBII: síndrome mielodisplásica com excesso de blastos 2; SMD-del5q: síndrome mielodisplásica com deleção 5q isolada, SMD-U: síndrome mielodisplásica não classificável.

Quanto aos achados observados no hemograma, a anemia foi verificada em 91 (90,1%) pacientes. A análise da hemoglobina demonstrou que a maioria dos pacientes (35,6%) apresentou $Hb \geq 10g/dL$. Em relação à contagem de neutrófilos, a maioria dos pacientes (86,1%) apresentou neutrófilos $\geq 800/mm^3$. Quanto à contagem de plaquetas categorizada, a maioria dos pacientes (58,4%) apresentou contagem de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. Quando categorizados segundo o IPSS, observou-se que 58,4% dos pacientes apresentaram valores de plaquetas $\geq 100.000/mm^3$. Com relação ao número de citopenias identificadas

no sangue periférico, em acordo com os limites estabelecidos por Greenberg *et al.* (2012), foi observado o predomínio de bicitopenia (37,6%) (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Frequência das variáveis laboratoriais do sangue periférico em pacientes com SMD. Foram utilizados os valores preconizados pelo IPSS-R.

VARIÁVEIS		N°	%
Hemoglobina	≤8g/dL	31	30,7
	>8-<10g/dL	34	33,7
	≥10g/dL	36	35,6
Total		101	100
Neutrófilos	<800/mm ³	14	13,9
	≥800/mm ³	87	86,1
Total		101	100
Plaquetas	≤50.000/mm ³	17	16,8
	>50.000-	25	24,8
	<100.000/mm ³		
	≥100.000/mm ³	59	58,4
Total		101	100
Valores de plaquetas (categorizada)	≤100.000/mm ³	42	41,6
	>100.000/mm ³	59	58,4
Total		101	100
Número de citopenias	01	34	33,7
	02	38	37,6
	03	29	28,7
Total		101	100

Quanto à celularidade da medula óssea, avaliada através da biópsia de medula óssea, foi observado que a maioria dos pacientes (63,7%) apresentava medula hiper celular. A avaliação da celularidade não estava disponível em 21 (20,8%) casos (**Tabela 8**).

A análise da presença de displasias na medula óssea, seja através do mielograma, seja da análise histopatológica, revelou que a maioria dos pacientes

(37,6%) apresentou 2 displasias. Houve predomínio de displasias na linhagem eritróide e na linhagem megacariocítica. (**Tabela 8**).

Com relação à porcentagem de blastos na medula óssea, identificou-se que a maioria dos pacientes (66,3%) apresentou percentual de blastos $\leq 2\%$. Quanto à presença de sideroblastos em anel, 74,2% pacientes não apresentaram sideroblastos em anel ao diagnóstico (**Tabela 8**).

Tabela 8 – Frequência das variáveis laboratoriais da medula óssea em pacientes com SMD.

VARIÁVEIS		N°	%
Celularidade	Hipocelular	10	12,5
	Normocelular	19	23,7
	Hipercelular	51	63,7
Total		80	100
Displasias	0	0	0
	1	34	33,7
	2	38	37,6
	3	29	28,7
Total		101	100
Diseritropoese	Presença	81	80,2
	Ausência	20	19,8
Total		101	100
Dismegacariopoese	Presença	81	80,2
	Ausência	20	19,8
Total		101	100
Disgranulopoese	Presença	40	39,6
	Ausência	61	60,4
Total		101	100
Porcentagem de blastos	$\leq 2\%$	67	66,3
	>2 a $<5\%$	11	10,9
	$5\%-\leq 10\%$	16	15,9
	$>10\%$	07	6,9
Total		101	100
Presença de sideroblastos em anel	0%	75	74,2
	$\geq 1\%-\leq 14\%$	05	4,9

	≥15%	21	20,8
Total		101	100

Com relação à análise citogenética, 71 pacientes apresentaram resultados passíveis de análise. Dentre estes, verificou-se que 43 (60,6%) pacientes possuíam cariótipo normal e 28 (39,4%) pacientes possuíam cariótipo alterado. Dentre os pacientes que apresentaram cariótipo alterado, 7 pacientes possuíam cariótipo complexo. Quanto às alterações citogenéticas recorrentes observadas em pacientes com SMD, observou-se que 10 (14,0%) pacientes apresentaram alteração relacionada ao cromossomo 5 (-5/5q). A alteração relacionada ao cromossomo 7 (-7/7q-) foi observada em 2 (2,8%) pacientes, sendo somente um caso com deleção isolada.

De acordo com a categorização descrita no IPSS-R, verificou-se que a maioria dos pacientes (56,3%) se enquadravam na categoria de alterações citogenéticas classificadas como de prognóstico muito favorável e favorável (**Tabela 9**).

Tabela 9 – Frequência dos resultados da análise citogenética e seu impacto prognóstico em pacientes com SMD.

VARIÁVEIS		N°	%
Cariótipo	Normal	43	60,6
	Alterado	28	39,4
Total		71	100
Cariótipo Complexo	Presença	07	9,9
	Ausência	64	90,1
Total		71	100
Classificação do cariótipo pelo IPSS-R	Muito favorável	13	18,3
	Favorável	27	38,0
	Intermediário	17	24,0
	Desfavorável	11	15,5
	Muito desfavorável	03	4,2
	Total	71	100

Quanto aos grupos de risco estabelecidos pelo IPSS-R (GREENBERG *et al.*, 2012), verificou-se que a maioria dos pacientes (53,5%) se enquadrava nas categorias estratificadas como muito baixo e baixo risco (**Tabela 10**).

Tabela 10: Frequência dos grupos de risco dos pacientes com SMD.

VARIÁVEIS		N°	%
Classificação do grupo de risco de acordo com o IPSS-R	Muito baixo (≤ 1.5)	12	16,9
	Baixo ($>1,5-3$)	26	36,6
	Intermediário ($>3-4.5$)	17	24,0
	Alto ($>4.5-6$)	12	16,9
	Muito alto (>6)	04	5,6

4.2 Análises das concentrações de Interleucina-6 e Interleucina-33

Nesse estudo, foram avaliados os níveis das citocinas IL-6 e IL-33 em pacientes com SMD e sua relação com parâmetros clínicos e laboratoriais (**Tabela 11**).

Tabela 11: Níveis de IL-6 e IL-33 e sua relação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com SMD

Variáveis	N (%)	IL-6 pg/mL mediana (min-max)	P*	IL-33 pg/mL mediana (min-max)	P*
Grupo					
SMD	101(63.1)	666.7(154.3-23451.2)	*0,028	69.8 (49.9 – 1120.8)	*0,001
Controle	59 (36.9)	545 (235.4-3973.2)		81.9 (36.3 – 1121.8)	
Gênero					
Feminino	65 (64.4)	626.1 (154.3 – 23451.2)	0,354	79.2 (36.3 – 1121.7)	*0,049
Masculino	36 (35.6)	581.9 (191.2 – 12429.4)		66.6 (46.6 – 393.5)	
Idade (anos)					
≤ 60	18 (17.8)	917.3 (154.3 – 11338.3)	0,193	64.8 (41.3 – 356.9)	0,831
>60	83 (82.2)	626.1 (191.2 – 23451.2)		70.9 (36.3 – 1121.7)	

Continua...

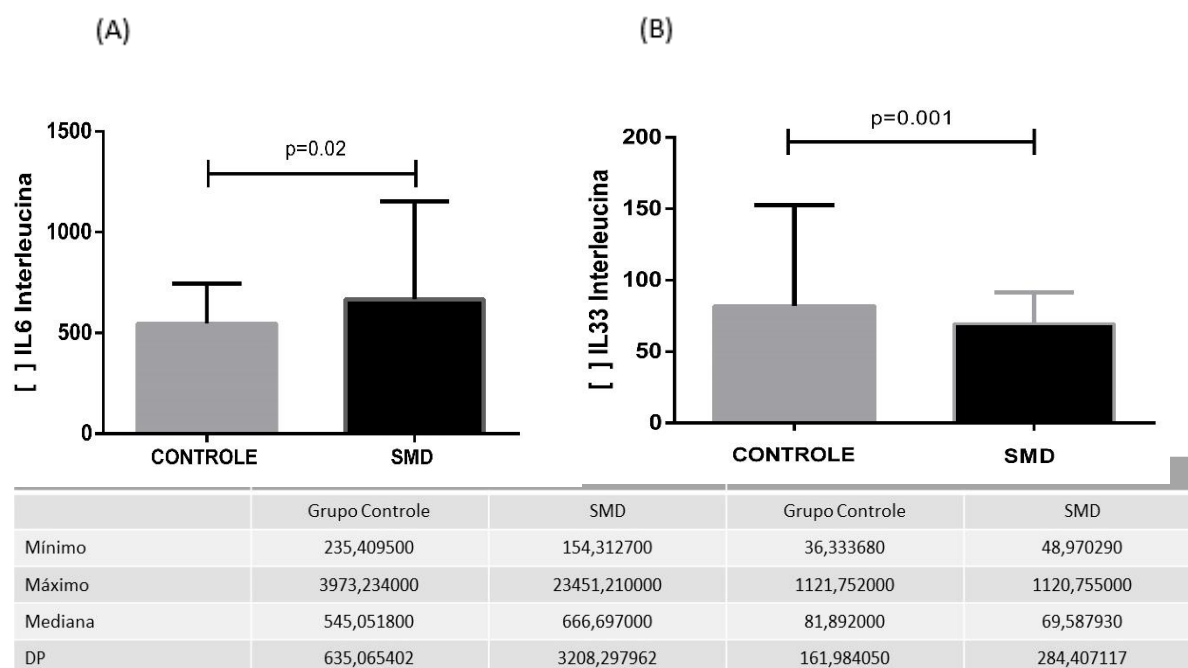
Variáveis	N (%)	IL-6 pg/mL mediana (min- max)	P*	IL-33 pg/mL mediana (min- max)	P*
Hemoglobina					
≤8g/dL	31 (30.7)	618.8 (272.3 – 15422.6)	0,727	71.1 (36.7 – 1121.7)	0,094
>8-<10g/dL	34 (33.7)	799.4 (279.6 – 23451.2)		69.0 (36.3 – 1000.7)	
≥10g/dL	36 (35.6)	508.2 (154.31 – 2719.9)		67.6 (43.6 – 356.9)	
Neutrófilos					
<800/mm ³	14 (13.9)	526.6 (279.6 - 11338.3)	0,221	63.1 (46.6 – 199.9)	0,588
≥800/mm ³	87 (86.1)	685.1 (154.3 – 23451.2)		70.3 (36.3 – 1121.7)	
Plaquetas					
≤100.000/mm ³	42 (41.6)	880.5 (279.6- 12429.4)	0,066	72.6 (36.3 – 1000.7)	0,934
>100.000/mm ³	59 (58.4)	611.4 (154.3 – 23451.2)		68.4 (36.7 – 1121.8)	
Número de citopenias					
1	34 (33.7)	806.8 (154.3 – 15422.7)	0,255	75.6 (36.7 – 1121.7)	0,453
2	38 (37.6)	596.7 (191.2 – 4061.7)		63.9 (41.3 – 1000.7)	
3	29 (28.7)	699.9 (279.6 – 23451.2)		72.5 (36.3 – 199.9)	
Número de displasias					
1	27 (26,73)	843.6 (154.3 – 4061.7)	0,453	76.2 (36.3 – 1000.7)	0,255
2	45 (44,55)	611.4 (191.2 – 23451.2)		73.6 (47.9 – 1121.8)	
3	28 (27,72)	685.1 (191.2 – 12429.4)		63.6 (36.7- 356.9)	
Percentual de blastos (%)					
<5	78 (77.2)	677.8 (154.3 – 23451.2)	0,999	69.9 (36.7 – 1121.7)	0,957
≥5	23 (22.8)	611.4 (279.6 – 12429.4)		64.9 (36.3 – 366.9)	
Cariótipo					
Normal	43 (60.6)	633.5 (220.7– 23451.2)	0,92	67.63(41.3 – 1000.7)	0,53
Anormal	28 (39.4)	766.2 (316.5 - 15422.6)		68.4 (36.3 – 1121.7)	

Continua...

Variáveis	N (%)	IL-6 pg/mL mediana (min- max)	P*	IL-33 pg/mL mediana (min- max)	P*
Celularidade					
Hipocelular	18 (17,82)	604.0 (294,4- 23451.2)	0,865	72.9 (46.6 – 199.9)	0,346
Normocelular	11 (10,89)	898.9 (191.2 – 2321.8)		76.2 (48.9 – 173.3)	
Hiper celular	52 (51,48)	707.2 (154,3 – 12429.4)		63.3 (36.3 – 1000.7)	
WHO					
SMD-DU	9 (9.3)	1075.9 (154.3 – 4061.7)	0,671	76.2 (57.9 – 1000.7)	0,842
SMD-DM	40 (41.2)	663.0 (191.2 – 23451.2)		70.6 (36.7 – 1121.8)	
SMD-SA-DU	6 (6.2)	519.2 (279.6 – 1687.8)		84.9 (53.6 – 495.6)	
SMD-SA-DM	14 (14.5)	707.2 (301.8 – 1606.7)		64.1 (41.3 – 356.9)	
SMD-EB-I	15 (15.5)	692.5 (279.6 – 12429.4)		64.9 (36.3 – 366.9)	
SMD-EB-II	8 (8.2)	604.0 (368.1 – 1179.1)		72.9 (43.6 – 199.9)	
SMD-del5q	4 (4.1)	677.8 (611.4 – 766.2)		99.4 (51.6 – 185.6)	
SMD-U	1 (1)	323.9 (323.9– 323.9)		49.3 (49.3 – 49.3)	
IPSS-R					
Muito baixo	12 (16.9)	478.7 (154.3 – 1562.4)	*0,038	59.3 (46.6 – 89.5)	0,45
Baixo	26 (36.6)	666.7 (279.6 – 23451.2)		71.7 (41.3 – 1000.7)	
Intermediário	17 (24.0)	1591.9 (368.1 – 15422.6)		72.5 (36.6 – 1121.8)	
Alto	12 (16.5)	530.3 (279.6 – 12429.4)		59.3 (43.6 – 199.9)	
Muito alto	4 (5.6)	559.8 (316.5 - 1142.2)		84.5 (36.3 - 89.5)	
Os números em asterisco e negrito indicam diferença significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos analisados por Mann-Whitney e Kruskal Wallis. SMD-DU: síndrome mielodisplásica com displasia de linhagem única; SMD-DM: síndrome mielodisplásica com displasia de múltipla linhagem; SMD-SA-DU: síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia de linhagem única; SMD-SA-DM: síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel e displasia de múltipla linhagem; SMD-EB-I: síndrome mielodisplásica com excesso de blastos I; SMD-EB-II: síndrome mielodisplásica com excesso de blastos II; SMD-del5q: síndrome mielodisplásica com deleção isolada 5q; SMD-U: síndrome mielodisplásica não classificada.					

Foram observados níveis significativamente mais altos de citocina IL-6 em pacientes com SMD quando comparados ao grupo controle ($p=0,02$) (**Figura 8A**). Quanto à análise dos níveis de IL-33, observou-se que os pacientes com SMD apresentaram níveis significativamente mais baixos de IL-33 quando comparados ao grupo controle ($p=0,001$) (**Figura 8B**).

Figura 8: Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 em pacientes com SMD e grupo controle



*Teste de Mann-Whitney: valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$

A avaliação dos níveis de citocinas quanto ao gênero não demonstrou diferença significativa para os níveis de IL-6 entre o grupo masculino e feminino ($p=0,354$). Para a IL-33 a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa, sendo que o gênero feminino apresentou maior concentração de IL-33 ($p=0,049$).

A avaliação das citocinas segundo a idade categorizada em ≤ 60 anos e >60 anos, não demonstrou diferença significativa para IL-6 ($p=0,193$) ou para IL-33 ($p=0,831$).

A avaliação dos parâmetros clínicos do hemograma (concentração de hemoglobina, contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas e número de citopenias) categorizados segundo o IPSS-R não demonstrou diferenças

significativas para as citocinas IL-6 e IL-33. Em relação à hemoglobina (categorização: $\leq 8\text{g/dL}$, $>8\text{-}<10\text{g/dL}$, $\geq 10\text{g/dL}$) foram encontrados $p=0,727$ e $p=0,094$, em relação à contagem de neutrófilos (categorização: $<800/\text{mm}^3$, $\geq 800/\text{mm}^3$) $p=0,221$ e $p=0,588$, em relação à contagem de plaquetas (categorização: $\leq 100.000/\text{mm}^3$, $>100.000/\text{mm}^3$) $p=0,066$ e $p=0,934$ e quanto às citopenias (categorização: 1, 2, 3) $p=0,255$ e $p=0,453$ para IL-6 e IL-33 respectivamente.

Não foram observadas diferenças para IL-6 e IL-33 em relação ao número de displasias $p=0,453$ e $p=0,255$ ou percentual de blastos $p=0,999$ e $p=0,957$, respectivamente.

Em relação à análise do cariótipo, não foi observada diferença significativa quanto à categorização em cariótipo normal e alterado para IL-6 ($p=0,92$) ou IL-33 ($p=0,53$).

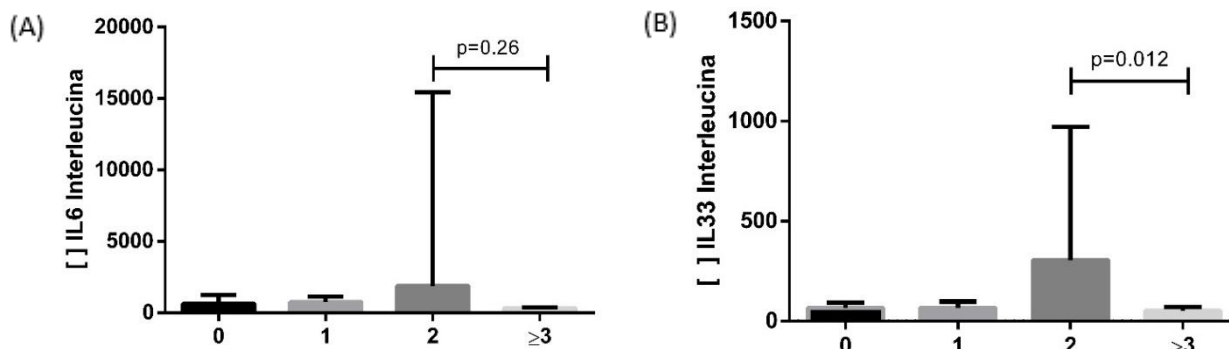
Em relação ao número de alterações presentes no cariótipo (**Figura 9**), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes de IL-6 nos grupos categorizados (**Figura 9A**). Em relação à IL-33 foi observado que os pacientes com 3 ou mais alterações apresentaram níveis significativamente menores de IL-33 que os pacientes com 2 alterações ($p=0,012$) (**Figura 9B**).

Em relação às alterações no cariótipo (complexo / não complexo), não foram observadas diferenças significativas de IL-6 nos grupos estudados (**Figura 10A**). Em relação à IL-33, foram observados níveis significativamente menores dessa citocina em pacientes com cariótipo complexo quando comparados aos que apresentam cariótipo não complexo (**Figura 10B**).

Quanto a celularidade, não foi observada diferença significativa para IL-6 (0,865) ou IL-33 (0,346).

Os níveis de IL-6 e IL-33 também não demonstraram diferença significativa em relação à categorização WHO (SMD-DU; SMD-DM; SMD-SA-DU; SMD-SA-DM; SMD-EB-I; SMD-EB-II; SMD-del5q; SMD-U) com $p=0,671$ e $p=0,842$ respectivamente.

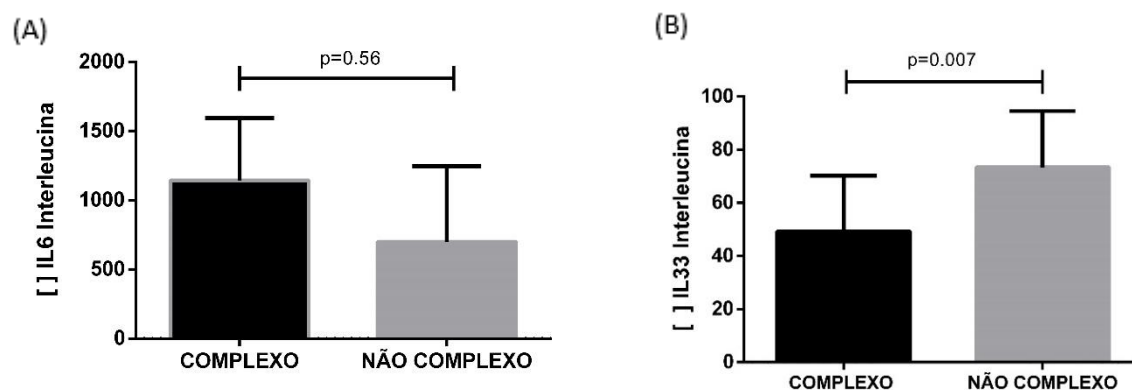
Figura 9: Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 em pacientes com SMD de acordo com o número de alterações presentes no cariótipo



	Interleucina 6				Interleucina 33			
	0	1	2	≥3	0	1	2	≥3
Mínimo	70,751820	478,699900	390,230700	316,506300	41,321820	51,630630	73,578430	36,333680
Máximo	23451,210000	2122,753000	15422,630000	368,113300	1000,707000	495,574800	1121,752000	89,540470
Mediana	633,521000	766,224900	1879,463000	342,309800	67,260120	66,595040	305,526835	70,751820
DP	3945,440567	494,441793	8282,594339	36,491660	157,481406	112,054552	492,604970	26,571164

*Teste de Kruskal Wallis: valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$

Figura 10: Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 em pacientes com cariótipo complexo e não complexo

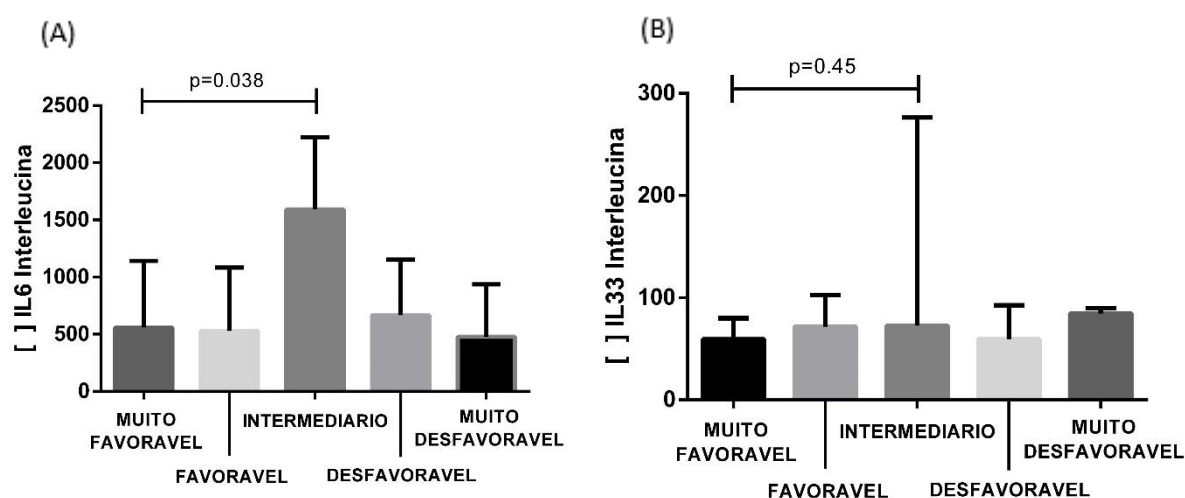


	Interleucina 6		Interleucina 33	
	Cariótipo Complexo	Cariótipo Não Complexo	Cariótipo Complexo	Cariótipo Não Complexo
Mínimo	323,878700	220,664600	36,333680	41,321820
Máximo	11338,300000	23451,210000	72,580810	1121,752000
Mediana	1142,219000	699,872900	15,082710	194,389008
DP	3977,851523	3724,232511	49,302830	73,412160

*Teste de Mann-Whitney: valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$

Em relação ao prognóstico citogenético de acordo com o IPSS-R, foram observados níveis significativamente maiores de IL-6 em pacientes com prognóstico intermediário em comparação com pacientes com prognóstico muito favorável ($p=0,038$) (**Figura 11A**). Quanto aos níveis de IL-33 (**Figura 11B**), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de prognóstico categorizados ($p= 0,45$).

Figura 11: Relação dos níveis de IL-6 e IL-33 segundo a classificação do prognóstico citogenético pelo IPSS-R

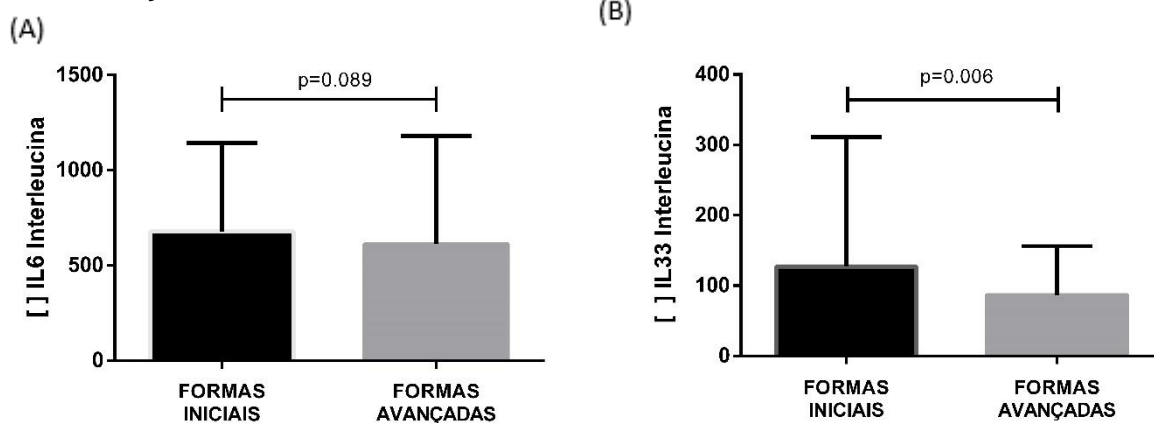


	Interleucina 6					Interleucina 33				
	Muito Favorável	Favorável	Intermediário	Desfavorável	Muito Desfavorável	Muito Favorável	Favorável	Intermediário	Desfavorável	Muito Desfavorável
Mínimo	154,312700	279,644000	368,113300	279,644000	316,506300	46,642490	41,321820	36,666220	43,649610	36,333680
Máximo	1562,448000	23451,210000	15422,630000	12429,420000	1142,219000	89,540470	1000,707000	1121,752000	199,944600	89,540470
Mediana	478,699900	666,696950	1591,938000	530,306900	559,796700	59,279110	71,749450	72,580810	59,279110	84,552340
DP	436,346069	4345,462708	4179,431881	3575,934500	424,304807	13,921602	179,876276	284,556976	44,855156	29,385039

*Teste de Kruskal Wallis: valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$

Quanto às formas iniciais ou avançadas da doença (**Figura 12**), não foram observadas diferenças significativas nos níveis de IL-6 ($p=0,089$). Os níveis de IL-33 foram significativamente menores em pacientes que se encontravam nas fases avançadas da doença ($p=0,006$).

Figura 12: Relação entre os níveis de IL-6 e IL-33 nas fases iniciais e avançadas da doença



	Interleucina 6		Interleucina 33	
	Formas Iniciais	Formas Avançadas	Formas Iniciais	Formas Avançadas
Mínimo	154,312700	279,644000	36,666220	36,333680
Máximo	23451,210000	12429,420000	1121,752000	366,880900
Mediana	677,755600	611,403700	72,081990	64,932330
DP	3267,984721	3327,953891	184,202344	69,500890

*Teste de Mann-Whitney: valor estatisticamente significante para $p \leq 0,05$

Por fim, foi testada a correlação de *Spearman* e observou-se que não houve correlação significativa entre os níveis de IL-6 e IL-33 ($r=0,175$; $p=0,081$).

5 DISCUSSÃO

A SMD é uma doença com alta prevalência na população idosa. Estima-se que cerca de 75% dos pacientes apresentam mais de 65 anos ao diagnóstico (BELLI *et al.*, 2015). Neste trabalho a média de idade ao diagnóstico foi de 71,1 anos, semelhante ao encontrado no estudo latino-americano citado. Esse fato contribui com a ideia de que o processo de senescência da medula óssea pode ser um fator crucial para o surgimento de SMD (MALCOVATI *et al.*, 2013; CHAMSEDDINE *et al.* 2016). As células tronco estromais mesenquimais (CTMs) são encontradas principalmente na medula óssea e oferecem suporte à hematopoese normal. Durante o processo de senescência, estas células possuem sua competência funcional e regenerativa reduzidas, o que leva à inflamação e à progressão do câncer. Além disso, durante a senescência, mutações somáticas podem ser adquiridas em células hematopoéticas, que levam à expansão clonal (MATTIUCCI *et al.*, 2018; STEENSMA *et al.*, 2015). Assim, acredita-se que processo de envelhecimento pode contribuir para o início e progressão de neoplasias hematológicas (HAAN *et al.* 2018).

A patogênese da SMD é complexa e multifatorial. Além das alterações genéticas e epigenéticas, reconhece-se, atualmente, o envolvimento da inflamação no início e progressão da doença. Alterações imunológicas e pró-inflamatórias são parte do processo de senescência e são cada vez mais reconhecidas como importantes fatores na iniciação e progressão da SMD (KORDASTI *et al.*, 2009). O surgimento de SMD primária é mais comum em idosos, o que está provavelmente associado a uma sequência/soma de danos genéticos na presença de um microambiente medular inflamado.

Em relação às variáveis demográficas dos pacientes com SMD, nesse estudo observou-se um predomínio da população feminina. Entretanto, em pesquisas realizadas nos Estados Unidos e na maioria dos países europeus observa-se um predomínio da doença no sexo masculino (SEKERES, 2010; NEUKIRCHEN *et al.*, 2011). Na América Latina, estudo realizado por Belli *et al.* 2015 demonstrou, também, um leve predomínio do sexo masculino em relação ao sexo feminino na população analisada. Vale salientar que o grupo amostral estudado nos trabalhos referidos foi composto por um número muito mais expressivo do que no presente estudo, o que poderia justificar resultados

contraditórios. Considerando que variações geográficas são reconhecidas na apresentação da doença, é possível que o perfil dos pacientes do estado do Ceará seja diferente do que é relatado na literatura, talvez decorrente de fatores socioculturais. Mulheres tendem a procurar assistência médica mais frequente e precocemente. Além do que, a ampla participação das mulheres na agricultura familiar ou extensiva, resulta em maior exposição a agentes tóxicos e carcinogênicos. Outros trabalhos realizados pelo nosso grupo, apresentaram distribuição de gênero semelhante à observada neste estudo, corroborando o fato de que o perfil dos pacientes é caracterizado por predomínio do sexo feminino ao diagnóstico (MAGALHÃES *et al.* 2010; RIBEIRO *et al.* 2016; RIBEIRO *et al.*, 2017).

Em relação à etiologia da doença, 97 eram portadores de SMD primária (96,04%) e 04 de SMD secundária à terapia (t-SMD) (3,96%). Esses dados estão de acordo com os achados da literatura que mostram que a SMD primária ocorre em cerca de 85% a 90 % dos casos (CHAMSEDDINE *et al.* 2016). A predominância de pacientes com SMD primária, e consequente homogeneidade de dados na população estudada traz uma vantagem, pois a maioria dos pacientes não sofreram interferências de drogas quimioterápicas e/ou radiação ionizante, que, sabidamente, possuem potencial mutagênico em células da medula óssea.

A SMD possui como principal característica a presença de citopenias no sangue periférico. A maioria dos pacientes incluídos nesse trabalho encontrava-se nas fases iniciais da doença. Cerca de 69,0% apresentaram níveis de hemoglobina maior que 8g/dL, 58,4% apresentaram plaquetas maiores que 100.00/mm³ e 86,1% apresentaram contagem de neutrófilos maior ou igual a 800/mm³, todos considerados parâmetros da doença de baixo risco. Uma distribuição semelhante foi observada por Belli *et al.* (2015) em que se estudaram pacientes com SMD provenientes de diversos países da América Latina.

A anemia é a alteração mais comumente observada no sangue periférico de pacientes com SMD, presente em cerca de 89% dos casos, e é o principal determinante dos sintomas na SMD de muito baixo e baixo risco (SANTINI, 2016). Quando sintomática, a anemia deve ser tratada. Os agentes estimuladores da eritropoiese geralmente são o tratamento de primeira linha da anemia na SMD de baixo risco, com taxas de resposta de 30 a 60% e duração

mediana da resposta de 20 a 24 meses (KOSMIDER *et al.* 2016). A identificação de citopenias, associada a outros parâmetros clínicos, alterações moleculares, bem como outras alterações biológicas, auxilia na determinação da abordagem terapêutica para cada paciente.

Neste estudo, 63,7% dos pacientes apresentaram uma medula hipercelular. Apesar da presença de citopenias no sangue periférico, a medula dos pacientes com SMD é tipicamente normocelular ou hipercelular, refletindo apoptose excessiva da medula óssea e proliferação celular rápida (TONG *et al.*, 2012). A SMD com medula hipocelular ocorre em cerca de 10 a 15% dos casos e é considerada uma entidade distinta da doença, conhecida por apresentar melhor prognóstico que a SMD normo/hipercelular (KOH *et al.* 2010; INVERNIZZI *et al.*, 2015).

A análise citogenética é primordial na avaliação do prognóstico de pacientes com SMD. Na SMD primária, as anomalias citogenéticas são observadas em cerca de 40 a 60% dos casos, enquanto na SMD secundária, que apresenta um curso clínico conhecidamente mais agressivo, essas alterações ocorrem em aproximadamente 80% dos pacientes (PINHEIRO; CHAUFFAILLE, 2006; VASSALLO; MAGALHÃES, 2009). Nesta pesquisa, dentre os cariótipos disponíveis para análise, 39,4% mostraram-se alterados. Ressalta-se que estudos multicêntricos apresentaram percentual de cariótipos alterados semelhante ao observado nesse estudo (HAASE *et al.*, 2008; SCHANZ *et al.*, 2012).

Diferentes alterações citogenéticas têm diferentes impactos prognósticos, como estabelecido pelo IPSS-R de Greenberg *et al.* (2012). Algumas alterações são sugestivas de bom prognóstico, sendo uma das alterações citogenéticas mais conhecidas a deleção 5q, que ocorre principalmente em duas regiões, uma que ocorre mais próxima ao centrômero e está relacionada à SMD secundária, sendo vinculada a uma forma mais agressiva da doença, e a outra área afetada mais próxima da região 5q32 está associada com a síndrome 5q- e apresenta prognóstico conhecidamente favorável (HAASE, 2007; BEJAR *et al.*, 2014).

Neste estudo, os pacientes foram classificados em 8 subtipos de SMD, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2016). A maioria deles encontravam-se nas formas iniciais da doença, resultado

semelhante ao relatado em um estudo multicêntrico realizado por Haase *et al* (2008).

Tendo por base a estratificação de risco pelo IPSS-R, na presente pesquisa, 53,5% dos pacientes enquadravam-se nos grupos de muito baixo ou baixo risco. Nesse sentido, o estudo multicêntrico de Greenberg *et al* (2012), envolvendo 7012 pacientes, demonstrou resultados semelhantes.

O curso clínico da SMD é variável, podendo compreender períodos variáveis de sobrevida, com risco de progressão para LMA em cerca de 30% a 40% dos casos. Devido à essa heterogeneidade, o diagnóstico e o prognóstico preciso de SMD são de extrema importância para a realização de um acompanhamento e tratamento bem-sucedido dos pacientes. Fatores relacionados ao indivíduo (como comorbidades, idade e estado nutricional), biológicos (gravidade das citopenias, necessidade de transfusão, anormalidades citogenéticas, porcentagem de blastos, fibrose da medula óssea, doença primária ou secundária) e sociais (acesso a cuidados de saúde e medicamentos) afetam a sobrevivência (VELLOSO *et al*, 2014). Pacientes com SMD de baixo risco apresentam uma sobrevivência notavelmente longa e, portanto, devem receber tratamentos sequenciais padrão, de acordo com parâmetros clínicos, biológicos e moleculares individuais (SANTINI, 2016).

A inflamação crônica é uma característica comum observada em diferentes cânceres hematológicos e, provavelmente, tem um papel importante na patogênese e progressão destas neoplasias. (GROARKE, YOUNG, 2019). Ademais, o processo de senescência, é um fator que pode levar ao acúmulo de mutações somáticas em células hematopoéticas e, também, ao aumento na produção e expressão de citocinas inflamatórias, tais como a IL-6, TNF- α , entre outras, sugerindo que estes mediadores inflamatórios desempenham um papel importante na patogênese e progressão das neoplasias mieloides (GÓMEZ *et al* 2015; HAAN *et al*. 2018).

A IL-6 é uma citocina produzida rápida e transitoriamente em resposta a infecções e lesões teciduais, contribuindo para a defesa do hospedeiro contra patógenos e estresse agudo (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014). É uma das citocinas pró-inflamatórias e pró-tumorigênicas mais bem caracterizadas na literatura (KOJI, MICHAEL, 2014). Altos níveis de IL-6 estão associados a processo inflamatório, resposta imune e crescimento agressivo do tumor

(KUMARI *et al.*, 2016; GUO *et al.*, 2012). Além disso, estudos relatam que a IL-6 está ligada a mecanismos de proliferação, angiogênese, metástase e, também, ao metabolismo de células tumorais (KUMARI *et al.*, 2016; GUO *et al.*, 2012).

No presente estudo observou-se níveis de IL-6 aumentados em pacientes com SMD quando comparados ao grupo controle. Esse achado está de acordo com a metanálise realizada por Shi *et al.* (2019) em que níveis de IL-6 se encontraram significativamente elevados em pacientes com SMD quando comparados ao grupo controle.

A superexpressão da IL-6 também foi demonstrada no ambiente tumoral de vários tipos de câncer, como câncer colorretal, câncer de mama, câncer de próstata, carcinoma de ovário, câncer de pâncreas, câncer de pulmão, carcinoma renal celular, câncer cervical e mieloma múltiplo. Nesses tumores foi demonstrada uma correlação com a proliferação e diferenciação de células malignas (KUMARI *et al.*, 2016; GUO *et al.*, 2012).

Os níveis aumentados de IL-6 observados em pacientes de prognóstico intermediário quando comparados ao grupo de pacientes de prognóstico muito favorável podem ser justificados pelo ambiente de maior proliferação celular, de maior desregulação do microambiente medular e de progressão da doença (ADÈS; ITZYKSON; FENAU, 2014; OLNES *et al.*, 2011). Esse resultado corrobora o que se observa em outros tipos de câncer (mama, pulmão, próstata) em que pacientes com altos níveis de IL-6 circulantes geralmente apresentam pior prognóstico e menor sobrevida (SHIBAYAMA *et al.*, 2014; KUMARI *et al.*, 2016).

No desenvolvimento do tumor, a IL-33 pode ser considerada uma citocina de dupla função, com papéis opostos que promovem malignidade ou impõem regressão tumoral (LARSEN *et al.*, 2018). Devido a isso, a IL-33 tem sido foco de muitas pesquisas em diferentes tipos de câncer. Estudos relatam que esta citocina pode apresentar comportamento contraditório até mesmo dentro da mesma patologia. (ALLEGRA *et al.*, 2019).

A atividade pró-tumorigênica da IL-33 já foi relatada no CHC (carcinoma hepatocelular), câncer de pulmão, CCR (câncer colorretal), câncer de mama, NMP (neoplasias mieloproliferativas) e câncer gástrico. Níveis de IL-33 aumentados também foram capazes de produzir atividade antitumoral na LMA

(leucemia mieloide aguda), mieloma e linfoma (AFFERNI *et al.*, 2018; ALLEGRA *et al.*, 2019).

Até o presente momento, não se identificam na literatura trabalhos que avaliem o papel da IL-33 como potencial biomarcador na SMD. Sendo assim, esse estudo é pioneiro nesse tipo de abordagem. Foram avaliados os níveis de IL-33 e se investigou a relação direta com parâmetros clínicos dos pacientes com SMD. Além disso, correlacionou-se com o perfil observado para a IL-6 que é amplamente conhecida.

No presente estudo, foram detectados níveis de IL-33 significativamente mais baixos em pacientes com SMD quando comparados aos controles. Deve-se considerar que o grupo controle, apesar da ausência de doença hematológica conhecida, também é composto por pacientes idosos, portanto, também portadores de uma inflamação crônica, que, sabidamente, caracteriza o processo de senescência. As concentrações plasmáticas de IL-33 foram significativamente diminuídas em pacientes que estavam nas fases avançadas da doença quando comparados aos estágios iniciais.

Há uma evidência crescente de que os perfis de citocinas inflamatórias parecem mudar ao longo da progressão da doença e que o estágio inicial da SMD é caracterizado por altos níveis de citocinas pró-inflamatórias e pró-apoptóticas, enquanto os estágios mais avançados da doença são normalmente caracterizados pela prevalência de citocinas anti-inflamatórias e anti-apoptóticas. (GÓMEZ *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2018; KORNBLAU *et al.*, 2010; PARDANANI *et al.*, 2012).

Neste trabalho, concentrações plasmáticas de IL-33 foram significativamente reduzidas em pacientes com estágios avançados da doença e associadas a algumas características clínicas e laboratoriais de impacto prognóstico negativo, como o cariótipo complexo.

Diante do exposto, infere-se que a IL-33 apresenta, nesse estudo, comportamento semelhante a outras citocinas pró-inflamatórias, com concentração plasmática elevada na doença de mais baixo risco e diminuída na doença de alto risco (GÓMEZ *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2018; KORNBLAU *et al.*, 2010; PARDANANI *et al.*, 2012).

Sugere-se que uma investigação do comportamento da IL-33, prioritariamente em pacientes nas fases mais avançadas da doença, pode ser

interessante para avaliar a dualidade relatada na literatura e averiguar uma possível atividade anti-inflamatória nesse grupo (LARSEN *et al.*, 2018).

O número limitado de casos aqui estudados, além da elevada heterogeneidade da doença são fatores limitantes para as conclusões desse trabalho. A quantidade escassa de estudos sobre a ação da IL-33 em doenças hematológicas, notadamente na SMD, também impede análises comparativas. O tamanho amostral dos pacientes com medula do tipo hipocelular (n=10, 10,5%) neste estudo é um fator limitador para avaliar o papel das citocinas investigadas (IL-6 e IL-33) nesse grupo. Deste modo, estudos que avaliem o papel de citocinas em pacientes com medula do tipo hipocelular podem ser de grande importância no entendimento da fisiopatologia e do prognóstico da SMD hipocelular.

Deste modo, a realização de mais estudos faz-se necessária a fim de elucidar a ação da IL-33 na SMD. A total compreensão do papel das citocinas inflamatórias em cada estágio da doença pode, potencialmente, indicar novos marcadores de diagnóstico e de prognóstico e novos alvos terapêuticos.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo, a IL-33 foi associada a elementos de prognóstico desfavoráveis, tais como: cariótipo complexo e formas avançadas de SMD.

Não houve correlação entre as citocinas estudadas (IL-6 e IL-33).

O presente trabalho é pioneiro na investigação da IL-33 na SMD. Nesse sentido, a interpretação dos resultados merece cautela e torna necessários mais estudos.

A compreensão do papel das citocinas inflamatórias em cada estágio da doença pode, potencialmente, indicar novos marcadores de diagnóstico e de prognóstico e novos alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

ADÈS, L.; ITZYKSON, R.; FENAU, P. Myelodysplastic syndromes. **The Lancet**, [s. l.], v. 383, n. 9936, p. 2239-2252, Jun. 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7.

AFFERNI, C. *et al.* The pleiotropic immunomodulatory functions of IL-33 and its implications in tumor immunity. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, p. 2601, Nov. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02601.

AKIMOTO, M. *et al.* Interleukin-33 enhances programmed oncosis of ST2L-positive low-metastatic cells in the tumour microenvironment of lung cancer. **Cell Death & Disease**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e2057, Jan. 2016. DOI: 10.1038/cddis.2015.418.

AKIMOTO, M.; TAKENAGA, K. Role of the IL-33/ST2L axis in colorectal cancer progression. **Cellular Immunology**, [s. l.], v. 343, p. 103740, Set. 2019. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.12.014.

ALLEGRA, A. *et al.* The ST2/Interleukin-33 axis in hematologic malignancies: The IL-33 paradox. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 20, p. 5226, 22 Out. 2019. DOI: 10.3390/ijms20205226.

ARBER, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, [s. l.], v. 127, n. 20, p. 2391-2405, Maio 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

BEJAR, R.; STEENSMA, D.P., Recent developments in myelodysplastic syndromes. **Blood**, [s. l.], v. 124, n. 18, p.2793-2803, Out. 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-04-522136.

BELLI, C. B. *et al.* Myelodysplastic syndromes in South America: A multinational study of 1080 patients. **American Journal of Hematology**, [s. l.], v. 90, n. 10, p. 851-858, Out. 2015. DOI: 10.1002/ajh.24097.

BENNETT, J. M. *et al.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 51, n. 2, p.189-199, Jun. 1982. DOI:10.1111/j.1365-2141.1982.tb02771.x.

BERGOT, A. S. *et al.* HPV16 E7 expression in skin induces TSLP secretion, type 2 ILC infiltration and atopic dermatitis-like lesions. **Immunology & Cell Biology**, [s. l.], v. 93, n. 6, p. 540-547, Jul. 2015. DOI: 10.1038/icb.2014.123.

BLACKBURN, P. *et al.* Postprandial variations of plasma inflammatory markers in abdominally obese men. **Obesity**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 1747-1754, Out. 2006. DOI: 10.1038/oby.2006.201.

BORTOLHEIRO, T. C. Classificações morfológicas das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Revista Brasileira de**

Hematologia e Hemoterapia, São José do Rio Preto, v. 28, n. 3, p. 194-197, Set. 2006. DOI: 10.1590/S1516-84842006000300008.

BRUNNER, S. M. *et al.* Tumor-infiltrating, interleukin-33-producing effector-memory CD8+ T cells in resected hepatocellular carcinoma prolong patient survival. **Hepatology**, [s. l.], v. 61, n. 6, p. 1957-1967, Jun. 2015. DOI: 10.1002/hep.27728.

BYRNE, S. N. *et al.* The immune-modulating cytokine and endogenous Alarmin interleukin-33 is upregulated in skin exposed to inflammatory UVB radiation. **The American Journal of Pathology**, [s. l.], v. 179, n. 1, p. 211-222, Jul. 2011. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.010.

CAYROL, C.; GIRARD, J. P. Interleukin- 33 (IL- 33): a nuclear cytokine from the IL- 1 family. **Immunological Reviews**, [s. l.], v. 281, n. 1, p. 154-168, Jan. 2018. DOI: 10.1111/imr.12619.

CHAMSEDDINE, A. N. *et al.* Unravelling myelodysplastic syndromes: current knowledge and future directions. **Current Oncology Reports**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 4, Dez. 2015. DOI: 10.1007/s11912-015-0489-2.

CHATURVEDI, S. *et al.* Development and validation of panoptic Meso scale discovery assay to quantify total systemic interleukin 6. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 687-697, Out. 2015. DOI: 10.1111/bcp.12652.

CRAVER, B. M. *et al.* The critical role of inflammation in the pathogenesis and progression of myeloid malignancies. **Cancers**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 104. Abr. 2018. DOI: 10.3390/cancers10040104.

DEL GIUDICE, M.; GANGESTAD, S. W. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 70, p. 61-75, Maio 2018. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.013.

DEVARAJ, S. *et al.* Hyperglycemia Induces Monocytic Release of Interleukin-6 via Induction of Protein Kinase C- α and - β . **Diabetes**, Sacramento, v. 54, n. 1, p. 85-91, Jan. 2005. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.85.

DOLATSHAD, H. *et al.* Disruption of SF3B1 results in deregulated expression and splicing of key genes and pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem and progenitor cells. **Leukemia**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 1092-1103, Maio 2015. DOI: 10.1038/leu.2014.331.

DOMENICO, M. *et al.* Aging- and Senescence-associated Changes of Mesenchymal Stromal Cells in Myelodysplastic Syndromes. **Cell Transplantation**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 754-764, Abr. 2018. DOI: 10.1177/0963689717745890.

DRUTSKAYA, M. S. *et al.* Interleukin-6: From molecular mechanisms of signal transduction to physiological properties and therapeutic targeting. **Molecular**

Biology, Moscou, v. 49, n. 6, p. 837-842, 2015. DOI: 10.7868/S0026898415060063.

DRUTSKAYA, M. S. *et al.* Pro-inflammatory and immunoregulatory functions of interleukin 6 as identified by reverse genetics. **Molecular Biology**, Moscou, v. 52, n. 6, p. 968-974, 2018. DOI: 10.1134/S0026898418060058.

DUGGAL, N. A. Reversing the immune ageing clock: lifestyle modifications and pharmacological interventions. **Biogerontology**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 481-496, Dez. 2018. DOI: 10.1007/s10522-018-9771-7.

FULOP, T. *et al.* The integration of inflammaging in age-related diseases. **Seminars in Immunology**, [s. l.], v. 40, p. 17-35, Dez. 2018. DOI: 10.1016/j.smim.2018.09.003.

GALDIERO, M. R.; MARONE, G.; MANTOVANI, A. Cancer Inflammation and Cytokines. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [s. l.], v. 10, n. 8, Ago. 2018. DOI: 10.1101/cshperspect.a028662.

GANGAT, N.; PATNAIK, M. M.; TEFFERI, A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. **American Journal of Hematology**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 76-89, Jan. 2016. DOI: 10.1002/ajh.24253.

GANGEMI, S. *et al.* Decreased plasma levels of IL-33 could contribute to the altered function of Th2 lymphocytes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. **Cancer Investigation**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 212-213, Abr. 2013. DOI: 10.3109/07357907.2013.764566.

GARBERS, C.; ROSE-JOHN, S. Dissecting Interleukin-6 Classic- and Trans-Signaling in Inflammation and Cancer. **Inflammation and Cancer: Methods and Protocols**, Nova Iorque, v. 1725, p. 127-140., Jan. 2018. DOI: 10.1007/978-1-4939-7568-6_11.

GÓMEZ, G. *et al.* Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. **Leukemia**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 1458-1469, Jul. 2015. DOI: 10.1038/leu.2015.69.

GORBACHEVA, A. M.; MITKIN, N. A. Interleukin-33: friend or enemy in the fight against tumors?. **Molecular Biology**, Moscou, v. 53, n. 5, p. 774-789, Abr. 2019. DOI: 10.1134/S0026898419050069.

GREENBERG, P. *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. **Blood**, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 2079-2088, Mar. 1997. DOI: 10.1182/blood.V89.6.2079.

GREENBERG, P. L. *et al.* Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. **Blood**, [s. l.], v. 120, n. 12, p. 2454-2465, Set. 2012. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.

GROARKE, E. M.; YOUNG, N. S. Aging and hematopoiesis. **Clinics in Geriatric Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 285-293, Ago. 2019. DOI: 10.1016/j.cger.2019.03.001.

GUO, Y. *et al.* Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. **Cancer Treatment Reviews**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 904-910, Nov. 2012. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.

HAAN, G.; LAZARE, S. S. Aging of hematopoietic stem cells. **Blood**, [s. l.], v. 131, n. 5, p. 479-487, Fev. 2018. DOI: 10.1182/blood-2017-06-746412.

HAASE, D. Cytogenetics features in myelodysplastic syndromes. **Annals of Hematology**, [s. l.], v. 87, n. 7, p. 515-526, Jul. 2008. DOI: 10.1007/s00277-008-0483-y.

HAASE, D. *et al.* New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. **Blood**, [s. l.], v. 110, n. 13, p. 4385-4395, Dez. 2007. DOI: 10.1182/blood-2007-03-082404.

HARDMAN, C.; OGG, G. . Interleukin-33, friend and foe in type-2 immune responses. **Current Opinion in Immunology**, [s. l.], v. 42, p. 16-24, Out. 2016. DOI: 10.1016/j.coi.2016.05.004.

HEUSER, M.; THOL, F.; GANSER, A. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential. **Dtsch Arztebl International**, [s. l.], v. 113, n. 18, p. 317-322, Maio 2016. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0317.

HU, L-A. *et al.* Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 2563-2566, Abr. 2013. DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.4.2563.

INVERNIZZI, R.; QUAGLIA, F.; DELLA PORTA, M. G. Importance of Classical Morphology in the Diagnosis of Myelodysplastic Syndrome. **Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e2015035, Abr. 2015. DOI: 10.4084/mjhid.2015.035.

ISHIKAWA, K. *et al.* Expression of interleukin-33 is correlated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. **Auris Nasus Larynx**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 552-557, Dez. 2014. DOI: 10.1016/j.anl.2014.08.007.

JOVANOVIC, I. *et al.* ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma. **European Journal of Immunology**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 1902-1912, Jul. 2011. DOI: 10.1002/eji.201141417.

JOVANOVIC, I. P. *et al.* Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 134, n. 7, p. 1669-1682, Abr. 2014.

KEEN-KIM, D.; NOORAIE, F.; RAO, P. N. Cytogenetic biomarkers for human cancer. **Frontiers in Bioscience**, Los Angeles, v. 13, p. 5928-5949, Maio 2008. DOI: 10.2741/3127.

KERBAUY, D. B.; DEEG, H. J. Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndrome. **Experimental Hematology**, [s. l.], v. 35, n. 11, p. 1739-1746, Nov. 2007. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.09.007.

KIM, M. S. *et al.* Circulating IL-33 level is associated with the progression of lung cancer. **Lung Cancer**, [s. l.], v. 90, n. 2, p. 346-351, Nov. 2015. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.08.011.

KOH, Y. *et al.* Hypoplastic myelodysplastic syndrome (h-MDS) is a distinctive clinical entity with poorer prognosis and frequent karyotypic and FISH abnormalities compared to aplastic anemia (AA). **Leukemia Research**, [s. l.], v. 34, n. 10, p.1344-1350, Out. 2010. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.03.001.

KORDASTI, S. Y. *et al.* IL-17-producing CD4+T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. **British Journal of Haematology**, Londres, v. 145, n. 1, p. 64-72, Abr. 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07593.x.

KORNBLAU, S. M. *et al.* Recurrent expression signatures of cytokines and chemokines are present and are independently prognostic in acute myelogenous leukemia and myelodysplasia. **Blood**, [s. l.], v. 116, n. 20, p. 4251-4261, Nov. 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-01-262071.

KOSMIDER, O. *et al.* Are somatic mutations predictive of response to erythropoiesis stimulating agents in lower risk myelodysplastic syndromes?. **Haematologica: Journal of the European Hematology Association**, [s. l.], v. 101, n. 7, p. e280-e283, Jul. 2016. DOI: 10.3324/haematol.2016.142695.

KUMARI, N. *et al.* Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. **Tumor Biology**, [s. l.], v. 37, n. 9, p. 11553-11572, Set. 2016. DOI: 10.1007/s13277-016-5098-7.

LARSEN, K. M. *et al.* The Role of IL-33/ST2 Pathway in Tumorigenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 2676, Set. 2018. DOI: 10.3390/ijms19092676.

LASRY, A.; BEN-NERIAH, Y. Senescence-associated inflammatory responses: aging and cancer perspectives. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 217-228, Abr. 2015. DOI: 10.1016/j.it.2015.02.009.

LEVECOST, A. *et al.* BCR-ABL-induced deregulation of the IL-33/ST2 pathway in CD34+ progenitors from chronic myeloid leukemia patients. **Cancer Research**, [s. l.], v. 74, n. 10, p. 2669-2676, Maio 2014. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2797.

LI, J. *et al.* Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 124, n. 7, p. 3241-3251, Jul. 2014. DOI: 10.1172/JCI73742.

LIEW, F. Y.; GIRARD, J. P.; TURNQUIST, H. R. Interleukin-33 in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. 676-689, Nov. 2016. DOI: 10.1038/nri.2016.95.

LIU, J. *et al.* Significance of interleukin-33 and its related cytokines in patients with breast cancers. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 5, p. 141, Abr. 2014. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00141.

LU, D-P. *et al.* Serum soluble ST2 is associated with ER-positive breast cancer. **BioMed Central Cancer**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 198, Mar. 2014. DOI: 10.1186/1471-2407-14-198.

LÜTHI, A. U. *et al.* Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. **Immunity**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 84-98, Jul. 2009. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.007.

MAGALHÃES, S. M. M. *et al.* Epidemiological and clinicopathological data from the Brazilian registry of patients with myelodysplastic syndromes and comparative analysis between different geographic areas. **Blood**, [s. l.], v. 116, n. 21, p. 1884, Nov. 2010. DOI: 10.1182/blood.V116.21.1884.1884.

MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes Mielodisplásticas – diagnóstico de exclusão. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 3, p. 175-177, Set. 2006. DOI: 10.1590/S1516-84842006000300004.

MAGALHÃES, S. M. M.; LORAND-METZE, I. Síndromes Mielodisplásticas – protocolo de exclusão. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 26, n. 4, p. 263-267, Dez. 2004. DOI: 10.1590/S1516-84842004000400006.

MAGER, L. F. *et al.* IL-33 signalling contributes to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 125, n. 7, p. 2579-2591, Jul. 2015. DOI: 10.1172/JCI77347.

MALCOVATI, L. *et al.* A WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) for predicting survival in myelodysplastic syndromes. **Blood**, [s. l.], v. 106, n. 11, p. 788, Nov. 2005. DOI: 10.1182/blood.V106.11.788.788.

MALCOVATI, L. *et al.* Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. **Blood**, [s. l.], v. 122, n. 17, p. 2943-2964, Out. 2013. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492884.

MALCOVATI, L.; NIMER, S. D. Myelodysplastic syndromes: diagnosis and staging. **Cancer Control**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 4-13, Out. 2008. DOI: 10.1177/107327480801504s02.

MASAMUNE, A. *et al.* Nuclear expression of interleukin-33 in pancreatic stellate cells. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.**, [s. l.], v. 299, n. 4, p. G821-G832, Out. 2010. DOI: 10.1152/ajpgi.00178.2010.

MEYER, A. R.; GOLDBRING, J. R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. **The Journal of Physiology**, [s. l.], v. 596, n. 17, p. 3861-3867, Set. 2018. DOI: 10.1113/JP275512.

MIHARA, M. *et al.* IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. **Clinical Science**, [s. l.], v. 122, n. 4, p. 143-159, Out. 2011. DOI: 10.1042/CS20110340.

MOUDRA, A. *et al.* Dynamic alterations of bone marrow cytokine landscape of myelodysplastic syndromes patients treated with 5-azacytidine. **Oncoimmunology**, [s. l.], v. 5, n. 10, p. e1183860, Out. 2016. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1183860.

MURAKAMI, M.; KAMIMURA, D.; HIRANO, T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. **Immunity**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 812-831, 2019. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.027.

MUSOLINO, C. *et al.* Reduced IL-33 plasma levels in multiple myeloma patients are associated with more advanced stage of disease. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 160, n. 5, p. 709-710, Mar. 2013. DOI: 10.1111/bjh.12146.

NAFFAA, M. *et al.* Interleukin-6 at discharge predicts all-cause mortality in patients with sepsis. **The American Journal of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 9, p. 1361-1364, Set. 2013. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.06.011.

NARBUTT, J. *et al.* Serum concentration of Interleukin-6 is increased both in active and remission stages of pemphigus Vulgaris. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2008, p. 1-5, Jun. 2008. DOI: 10.1155/2008/875394.

NEUKIRCHEN, J. *et al.* Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. **Leukemia Research**, [s. l.], v. 35, n. 12, p. 1591-1596, Dez. 2011. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.001.

O'DONNELL, C. *et al.* An antitumorigenic role for the IL-33 receptor, ST2L, in colon cancer. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 114, n. 1, p. 37-43, Jan. 2016. DOI: 10.1038/bjc.2015.433.

OLNES, M. J.; SLOAND, E. M. Targeting immune dysregulation in myelodysplastic syndromes. **Journals of the American Medical Association**, [s. l.], v. 305, n. 8, p. 814-819, Fev. 2011. DOI: 10.1001/jama.2011.194.

PARDANANI, A. *et al.* IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes. **Leukemia**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 693-699, Abr. 2012. DOI: 10.1038/leu.2011.251.

PINHEIRO, R.F.; CHAUFFAILLE, M.L.L.F., Síndrome mielodisplásica secundária à quimio ou radioterapia – SMD relacionada a tratamento. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 3, p. 201-203, Set. 2006. DOI: 10.1590/S1516-84842006000300010.

QIN, L. *et al.* Exogenous IL-33 overcomes T cell tolerance in murine acute myeloid leukemia. **Oncotarget**, [s. l.], v. 7, n. 38, p. 61069-61080, Ago. 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.11179.

REIHMANE, D.; DELA, F. Interleukin-6: possible biological roles during exercise. **European Journal of Sport Science**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 242-250, Abr. 2014. DOI: 10.1080/17461391.2013.776640.

RIBEIRO, H. L. *et al.* DNA repair gene expressions are related to bone marrow cellularity in myelodysplastic syndrome. **Journal of Clinical Pathology**, [s. l.], v. 70, n. 11, p. 970-980, Nov. 2017. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204269.

RIBEIRO, H. L. *et al.* Influence of functional polymorphisms in DNA repair genes of myelodysplastic syndrome. **Leukemia Research**, [s. l.], v. 48, p. 62-72, Nov. 2016. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.06.008.

ROSE-JOHN, S. Interleukin 6 family cytokines. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. a028415, Fev. 2018. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.

RÖSSLE, M. *et al.* Interleukin-33 expression indicates a favourable prognosis in malignant salivary gland tumors. **International Journal of Surgical Pathology**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 394-400, Ago. 2016. DOI: 10.1177/1066896916633856.

ROTHAUG, M.; BECKER-PAULY, C.; ROSE-JOHN, S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. **Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Cell Research**, [s. l.], v. 1863, n. 6, p. 1218-1227, Jun. 2016. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.018.

ROUSSEL, L. *et al.* Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A–H2B acidic pocket. **European Molecular Biology Organization Reports**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 1006-1012, Out. 2008. DOI: 10.1038/embor.2008.145.

SANTINI, Valeria. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. **Hematology American Society of Hematology Education Program**, [s. l.], v. 2016, n. 1, p. 462-469, Dez. 2016. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.462.

SARANCHOVA, I. *et al.* Discovery of a metastatic immune escape mechanism initiated by the loss of expression of the tumour biomarker Interleukin-33. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 6, n. 1. Set. 2016. DOI: 10.1038/srep30555.

SCHMIDT-ARRAS, D.; ROSE-JOHN, S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. **Journal of Hepatology**, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 1403-1415, Jun. 2016. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.004.

SCHOENBORN, J. R.; WILSON, C. B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. **Advances in Immunology**, [s. l.], v. 96, p. 41-101, Jan. 2007. DOI: 10.1016/S0065-2776(07)96002-2.

SEKERES, M. A. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 287-294, Abr. 2010. DOI: 10.1016/j.hoc.2010.02.011.

SHAHRABI, S. *et al.* Genetics and epigenetics of myelodysplastic syndromes and response to drug therapy: new insights. **Oncology Reviews**, [s. l.], v. 10, n. 2, p.78-85, Dez. 2016. DOI: 10.4081/oncol.2016.311.

SHEN, J-X.; LIU, J.; ZHANG, G-J. Interleukin-33 in malignancies: friends or foes?. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, n. 3051, Dez. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03051.

SHI, X. *et al.* The inflammatory cytokine profile of myelodysplastic syndromes. **Medicine**, [s. l.], v. 98, n. 22, p. e15844, Maio 2019. DOI: 10.1097/MD.00000000000015844.

SHIBAYAMA, O. *et al.* Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 3, n. 3, p.702-709, Jun. 2014. DOI: 0.1002/cam4.174.

STEENSMA, D. P. Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 310-320, Dez. 2012. DOI: 10.1007/s11899-012-0140-3.

STEENSMA, D. P. Myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 90, n. 7, p. 969-983, Jul. 2015. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.001.

TAHER, M. Y.; DAVIES, D. M.; MAHER, J. The role of the interleukin (IL)-6/IL-6 receptor axis in cancer. **Biochemical Society Transactions**, [s. l.], v. 46, n. 6, p.1449-1462, Nov. 2018. DOI: 10.1042/BST20180136.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [s. l.], v. 6, n. 10, Out. 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.

TANIGUCHI, K.; KARIN, M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. **Seminars in Immunology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 54-74, Fev. 2014. DOI: 10.1016/j.smim.2014.01.001.

TONG, W-G. *et al.* Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome. **Cancer**, [s. l.], v. 118, n. 18, p. 4462-4470, Nov. 2012. DOI: 10.1002/cncr.27420.

TONG, X. *et al.* Interleukin-33 predicts poor prognosis and promotes ovarian cancer cell growth and metastasis through regulating ERK and JNK signaling pathways. **Molecular Oncology**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 113-125, Jan. 2016. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.06.004.

TSUKAMOTO, H. *et al.* Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. **Cancer Science**, [s. l.], v. 109, n. 3, p. 523-530, Mar. 2018. DOI: 10.1111/cas.13433.

VARDIMAN, J. W. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, [s. l.], v. 114, n. 5, p. 937-951, Jul. 2009. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.

VARDIMAN, J. W.; HARRIS, N. L.; BRUNNING, R. D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. **Blood**, [s. l.], v. 100, n. 7, p. 2292-2302, Out. 2002. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.

VASSALLO, J.; MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 267-272, Ago. 2009. DOI: 10.1590/S1516-84842009005000062.

VELLOSO, E. D. R. P. Scientific comment on tumor suppressor p53 protein expression: prognostic significance in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 175-177, Maio 2014. DOI: 10.1016/j.bjhh.2014.03.009.

VELTEN, L. *et al.* Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. **Nature Cell Biology**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 271-281, Abr. 2017. DOI: 10.1038/ncb3493.

VISCONTE, V. *et al.* Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. **Translational Medicine @ UniSa: Official Journal of the Medical School of the University of Salerno**, Salerno, v. 8, p. 19-30, Fev. 2014. PMID: PMC4000460.

WALTER, M. J. *et al.* Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes. **Leukemia**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 1275-1282, Jun. 2013. DOI: 10.1038/leu.2013.58.

WANG, C. *et al.* Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [s. l.], v. 122, p. 123-132, Fev. 2018. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.013.

WASMER, M.-H.; KREBS, P. The Role of IL 33 dependent inflammation in the tumor microenvironment. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 7, n. 682, Jan. 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00682.

WEINBERG, O. K.; HASSERJIAN, R. P. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. **Seminars in Hematology**, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 15-21, Jan. 2018. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.015.

YANG, Z. P. *et al.* The association of serum IL 33 and sST2 with breast cancer. **Disease Markers**, [s. l.], v. 2015, Set. 2015. DOI: 10.1155/2015/516895.

YAO, X. *et al.* Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 141, n. 2, p. 125-139, Fev. 2014. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004.

ZEIDAN, A. M. *et al.* Epidemiology of myelodysplastic syndromes: why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. **Blood Reviews**, [s. l.], v. 34, p. 1-15, Mar. 2019. DOI: 10.1016/j.blre.2018.09.001.

APÊNDICE 1

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
1	F	84	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	0	47,XX,del(5)(q31q33),+8[3]/48,XX,+8,+9[4]/48,XX,del(5)(q31q33),+8,+9[2]/46,XX[3]	7,58	2331	158000	4,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	36,6662 2	1591,93 8
2	M	81	HIPO	SIM	NÃO	SIM	0	0	46,XY[18]	9,5	5418	341000	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	63,9347	486,072 3
3	F	78	D. N. I	NÃO	NÃO	SIM	0	1	5q-	9,1	1350	615000	2	SMD-del5q	PRIMARIA	INICIAL	109,160 5	766,224 9
4	F	92	D. N. I	SIM	SIM	SIM	>15%	0	46,XX[20]	11,7	1608	16100	2	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	86,8801 3	1606,68 3
5	F	89	NORMO	SIM	NÃO	NÃO	0	0	46,XX[20]	9,6	2704	279000	2	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	173,341 2	1658,29
6	M	81	HIPER	SIM	SIM	NÃO	0	6	46,XY[5]	8,5	391	8700	5,5	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	50,633	279,644

Legenda: D.ERI: diseritropose; D.GRA:disgranulopose; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
7	M	58	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	1	46,XY[13]	7,7	1810	46390	3,5	NÃO SE APLICA	SECUNDARIA	INICIAL	62,27199	596,6588
8	M	79	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	9	46,XY,del(17)(p11.2)[3]/47,XY,+mar[3]/47,XY,+20[4]/46,XY,del(17)(p11.2),+mar[2]/46,XY[9]	12,8	2800	127000	5	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	59,27911	692,5005
9	M	57	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	5,5	46,XY,del(5)(q32)[3]/46,XY,del(5)(q32);del(7)(q36)[3]/46,XY,-5,+mar[9]/46,XY[7]	7,8	690	302700	7	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	89,54047	316,5063
10	F	38	NORMO	NÃO	NÃO	SIM	0	1	5q-	7,6	1665	603000	2,5	SMD-del5q	PRIMARIA	INICIAL	51,63063	611,4037
11	M	98	D. N. I	SIM	NÃO	NÃO	>15%	3	46,XY,del(20)(q13.1)[8]/46,XY[9]	6,3	606	74000	4,5	SMD-AS-DU	PRIMARIA	INICIAL	77,2364	906,3011

Legenda: D.ERI: diseritropose; D.GRA:disgranulopose; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
12	M	77	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	11	DNI	9,6	786	68400	D.N.I	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	61,27436	677,7556
13	M	72	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	3,5	46,XX[5]	12,7	1150	75000	2,5	NÃO SE APLICA	SECUNDARIA	INICIAL	59,94419	404,9754
14	F	88	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	8	Complexo	8,1	1024	80920	6,5	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	36,33368	1142,219
15	F	77	HIPER	SIM	NÃO	NÃO	0	0	46,XX[15]	10,3	2267	232000	1	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	57,94894	1075,867
16	F	56	HIPER	SIM	SIM	SIM	>15%	1	46,XX[11]	11,9	2260	396000	D.N.I	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	356,9046	1127,474
17	F	90	D. Ñ. I	SIM	SIM	SIM	>15%	1	46,XX[16]	10,8	5596	404000	1	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	56,61877	338,6236

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
18	F	83	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	5	Normal	9,5	2640	8167	4	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	60,9418 2	545,051 8
19	F	71	NORMO	SIM	SIM	SIM	0	0	D.N.I	7,56	2109	127700	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	69,5879 3	272,271 7
20	F	74	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	3	Normal	6,9	1820	267000	3,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	64,9323 3	2122,75 3
21	M	74	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	0	Ausência de metáfases	11,9	2178	49000	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	56,2862 3	375,485 7
22	M	73	NORMO	SIM	NÃO	NÃO	0	1	46,XY[18]/47,XY,+20[5]	7,6	2272	216000	3,5	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	83,5547 1	2122,75 3
23	M	53	NORMO	SIM	SIM	SIM	0	19	D.N.I	6,7	3360	15500	D.N.I	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	105,835 1	965,280 6

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
24	M	78	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	1	45,X,-Y[6]/45,XY[14]	12,1	2343	86000	0,5	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	60,27674	1562,448
25	M	73	HIPER	SIM	NÃO	SIM	>15%	1,5	Ausência de metáfases	7,9	711	252000	88	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	48,30521	301,7614
26	M	71	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	1-14%	1	46,XY[20]	8,98	941	81600	2,5	NÃO SE APLICA	SECUNDARIA	INICIAL	67,26012	854,6941
27	M	79	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	1,5	46,XY[20]	4,5	2910	129000	2,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	49,63538	581,9139
28	F	75	HIPO	SIM	NÃO	NÃO	>15%	1	D.N.I	11	1800	219000	D.N.I	SMD-SA-DU	PRIMARIA	INICIAL	59,61165	353,3684
29	F	73	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	1	46,XY[25]	9,6	1459	59800	2,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	77,2364	699,8729

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
30	F	59	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	15	47,XX,+8[11]/47,XX,+8,del(5)(q31)[2]47,XX,+8,del(11)(q22)[2]47,XX,+8,del(5)(q31),del(11)(q22)[2]/46,XX[3]	11,8	1530	248000	6	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	43,6496 1	1179,08 1
31	M	63	D. N. I	SIM	NÃO	SIM	0	18	Normal	7,85	918	16500	6,5	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	84,5523 4	559,796 7
32	M	92	HIPER	SIM	SIM	NÃO	0	1	Ausência de metáfases	12,5	1104	72200	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	54,9560 5	1363,39 2
33	M	78	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	1	Normal	9	3000	85000	2,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	56,2862 3	3604,61 3
34	M	75	HIPER	SIM	NÃO	SIM	>15%	7	92,XXYY[4]/46,XY[8]	8,3	957	2100	6	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	92,5333 6	1083,24

Legenda: D.ERI: diseritropoese; D.GRA:disgranulopoese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
35	M	64	HIPO	NÃO	SIM	SIM	0	16	Normal	8,5	700	61000	6	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	199,944 6	530,306 9
36	M	70	HIPER	SIM	SIM	NÃO	0	5	46,XY,add(17)(p13)[8]/46,XY,del(9)(q13),add(17)(p13)[10]/46,XY[2]	6,9	800	119000	5,5	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	73,5784 3	390,230 7
37	M	85	HIPER	NÃO	SIM	SIM	0	0	46,XY[20]	15	1190	43000	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	74,9086 1	707,245 4
38	M	86	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	1	46,XY[25]	8,6	271	26500	3,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	47,6401 2	390,230 7
39	M	75	D. N. I	SIM	NÃO	NÃO	0	0	D.N.I	12,4	1218	189000	D.N.I	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	60,9418 2	353,368 4
40	M	75	HIPER	NÃO	SIM	NÃO	0	5	Normal	8,5	2228	67000	4,5	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	366,880 9	1245,43 3

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
41	F	77	D. Ñ. I	NÃO	NÃO	SIM	0	0	D.N.I	7,6	1600	36100	D.N.I	NÃO SE APLICA-	SECUNDARIA	INICIAL	58,94656	1333,902
42	F	69	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	0	D.N.I	6,9	5200	856000	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	138,7568	626,1486
43	M	89	HIPER	SIM	NÃO	SIM	>15%	0,5	46,XY[20]	9,78	2293	136000	2	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	61,27436	928,4185
44	M	51	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	0	Normal	11,6	713	41000	1,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	46,64249	935,7909
45	F	64	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	0	46,XX[20]	9,75	2592	86600	2,5	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	1000,707	4061,704
46	F	73	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	0	Ausencia de metáfase	11	3520	339700	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	141,7496	1156,964

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
47	F	69	HIPO	NÃO	SIM	SIM	1-14%	18	Ausencia de metáfase	7,81	1390	160500	88	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	90,5381	611,4037
48	F	72	D. N. I	SIM	NÃO	SIM	>15%	1	92~105<4n>XX...[5]/46,XX[15]	8,3	2213	390600	3	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	61,6069	530,3069
49	F	72	HIPER	SIM	NÃO	SIM	>15%	3	D.N.I	9,4	2450	324000	D.N.I	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	74,90861	1215,943
50	F	68	NORMO	NÃO	NÃO	SIM	0	0	46,XX[20]	11,6	890	203000	1	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	80,56182	353,3684
51	F	77	D. Ñ. I	SIM	NÃO	SIM	0	6	D.N.I	7,1	753	87000	D.N.I	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	54,62351	404,9754
52	F	73	HIPER	SIM	NÃO	NÃO	>15%	4	46,XX[10]	5,7	1880	320000	3,5	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	85,21742	626,1486

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
53	F	49	HIPO	SIM	NÃO	SIM	0	2	46,XX[20]	11,5	765	93320	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	47,9726 6	2719,92
54	F	88	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	3	D.N.I	9,9	263	55000	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	111,155 7	6811,62 3
55	F	79	HIPER	NÃO	SIM	SIM	0	0	ausência de metáfases	9,8	850	142800	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	70,9180 9	331,251 2
56	F	78	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	7	trissomia 22	7,49	432	136000	6	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	64,9323 3	478,699 9
57	F	53	D. Ñ. I	SIM	NÃO	SIM	>15%	3	ausência de metáfases	9,8	3928	574000	88	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	88,5428 5	965,280 6
58	F	81	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	4	46,XX[11]	11,2	3800	208000	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	95,1937	338,623 6

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
59	F	70	D. Ñ. I	SIM	NÃO	NÃO	0	0	Ausência de metáfases	9,5	1843	72560	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	74,90861	832,5767
60	F	55	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	1	Ausência de metáfases	11,5	2203	173300	1	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	58,28148	154,3127
61	F	75	D. Ñ. I	SIM	NÃO	NÃO	>15%	0	46,XX[20]	9,3	2500	243000	2	SMD-SA-DU	PRIMARIA	INICIAL	105,17	633,521
62	F	81	HIPER	SIM	NÃO	SIM	1-14%	1	del 11	7	4736	751000	1,5	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	61,6069	478,6999
63	F	66	HIPER	SIM	NÃO	NÃO	>15%	0	46,XX[26]	8,5	1190	244000	2	SMD-SA-DU	PRIMARIA	INICIAL	53,62589	279,644
64	F	71	HIPER	SIM	NÃO	SIM	>15%	0,2	tri8	5,9	1874	298100	3,5	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	66,59504	928,4185

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
65	F	65	HIPOC	SIM	NÃO	SIM	0	2	46,XX[20]	8,4	1184	126000	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	61,6069	23451,21
66	F	73	D. Ñ. I	SIM	NÃO	NÃO	>15%	1	46,XX,del(7)(q32)[6]/46,XX[8]	7,5	3844	472100	3,5	SMD-SA-DU	PRIMARIA	INICIAL	495,5748	1687,779
67	F	66	HIPO	SIM	NÃO	SIM	0	3	del 5	5,1	2313	137000	3,5	SMD-del5q	PRIMARIA	INICIAL	185,6452	677,7556
68	F	64	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	2,5	46,XX[10]	10,9	1232	20700	3	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	169,6832	559,7967
69	F	79	D. Ñ. I	NÃO	NÃO	NÃO	0	1	complexo, del 5, 8n-, 4(175 cromossomos)	9,8	3358	164200	5	SMD-U	PRIMARIA	INICIAL	49,30283	323,8787
70	F	53	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	0	46,XX[20]	11,4	980	14380	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	128,7805	1120,102

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
71	F	81	HIPO	SIM	NÃO	SIM	0	1	D.N.I	13,2	2634	104000	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	93,53098	382,8582
72	F	74	NORMO	SIM	NÃO	SIM	0	2	D.N.I	10,3	1446	194000	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	59,61165	191,1749
73	F	62	HIPER	SIM	SIM	NÃO	0	2	ausência de metáfases	9,6	2918	98820	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	477,9501	1031,633
74	F	70	D. Ñ. I	SIM	SIM	SIM	0	10	92,XXXX[5]/46,XX,del(5)(q31q33)[3]/46,XX,del(5)(q31q33),del(11)(q23)[3]/46,XX[9]	4,2	1330	154000	4,5	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	51,96317	368,1133
75	F	49	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	5	Complexo	7	117	24000	D.N.I	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	72,58081	11338,3

Legenda: D.ERI: diseritropoese; D.GRA:disgranulopoese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
76	F	77	HIPER	NÃO	NÃO	SIM	0	1,5	46,XX,del(5)(q32),del(20)(q13.1)[2]/46,XX,del(5)(q32)[3]/46,XX,del(20)(q13.1)[2]/46,XX[15]	12,7	1220	56000	1,5	SMD-del5q	PRIMARIA	INICIAL	89,54047	
77	F	76	D. Ñ. I	SIM	NÃO	NÃO	>15%	1	46,XX[15]	8,7	3391	382000	2	SMD-SA-DU	PRIMARIA	INICIAL	92,53336	404,9754
78	F	81	HIPER	SIM	SIM	NÃO	0	1	D.N.I	9,8	1713	150000	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	67,26012	522,9344
79	F	55	NORMO	SIM	NÃO	SIM	0	1	Complexo	10,8	1292	235000	3	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	70,25301	375,4857
80	M	83	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	15	Normal	9,43	2630	75000	5,5	SMD-EB2	PRIMARIA	AVANÇADA	48,30521	596,6588
81	F	46	HIPER	SIM	SIM	SIM	>15%	1	46,XX[20]	6,3	1150	442000	2,5	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	41,32182	345,9959

Legenda: D.ERI: diseritropoese; D.GRA:disgranulopose; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
82	M	70	HIPER	SIM	NÃO	SIM	>15%	3	D.N.I	10,5	947	117400	D.N.I	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	79,5642	655,6384
83	M	71	D. Ñ. I	SIM	NÃO	SIM	0	0,5	46,XY[20]	15,04	3540	131400	1	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	84,88488	220,6646
84	M	58	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	6	46,XY[20]	9,9	8841	169000	4	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	55,2886	5469,839
85	M	70	NORMO	SIM	SIM	NÃO	1-14%	1	Ausencia de metáfase	15,6	897	133000	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	48,97029	1031,633
86	M	67	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	0	Ausencia de metáfase	10,2	9098	314000	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	59,94419	191,1749
87	F	65	HIPO	SIM	SIM	SIM	1-14%	1	138~150<6n>XX...[4]/46,XX[4]	11,9	1660	97320	2,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	65,59742	1164,336

Legenda: D.ERI: diseritropoese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
88	M	74	HIPO	SIM	NÃO	SIM	0	0	D.N.I	13,7	1728	124000	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	112,153 4	294,388 9
89	M	48	NORMO	NÃO	NÃO	SIM	0	1	D.N.I	13,6	2760	116000	D.N.I	SMD-DU	PRIMARIA	INICIAL	76,2387 7	898,928 6
90	F	44	D. Ñ. I	SIM	NÃO	SIM	0	1,5	D.N.I	13,6	2494	66500	D.N.I	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	80,5618 2	456,582 5
91	F	87	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	2	47,XX,t(4;11)(q27;q32),+mar[4]/46,XX[16]	8,6	2537	65000	3,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	521,513 2	1879,46 3
92	F	81	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	0	ausência de metáfases	10,7	1360	82000	88	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	67,5926 7	382,858 2
93	M	77	HIPER	SIM	SIM	SIM	0	9	46,XY[20]	6,7	1148	60000	5	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	55,2886	12429,4 2

Legenda: D.ERI: diseritropese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
94	F	80	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	0	Normal	11	2836	23900	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	73,24589	294,3889
95	F	80	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	1	Normal	9,65	4549	677000	2	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	286,7382	1061,122
96	F	57	HIPER	SIM	NÃO	SIM	0	0	Normal	11,6	973	230000	1	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	53,62589	854,6941
97	F	62	D. Ñ. I	SIM	NÃO	SIM	0	0	92~105<4n>..XX[3]/46,XX,d el(5)(q32q33)[5]/46,XX[12]	6,3	1830	304000	3,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	1121,752	15422,63
98	M	80	HIPER	SIM	NÃO	SIM	>15%	0	45,X,-Y[18]/46,XY[7]	8,6	2227	177600	1	SMD-SA-DM	PRIMARIA	INICIAL	57,6164	758,8524
99	F	86	D. Ñ. I	SIM	NÃO	SIM	0	0	46,XX[14]	12,9	1915	81400	1,5	SMD-DM	PRIMARIA	INICIAL	78,23402	316,5063

Legenda: D.ERI: diseritropoese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

Dados Clínicos e Epidemiológicos dos Pacientes com SMD

CASO	SEXO	IDADE	CELULARIDADE	D.ERI	D.GRA	D.MEG	SID. AO KT	BLAS. %	KT	HB (g/dL)	NEUTRÓFILOS (/mm ³)	PLAQUETAS (/mm ³)	IPSS-R	WHO 2016	TIPOS	FORMAS	IL-33	IL-6
100	M	67	HIPO	SIM	SIM	SIM	0	9	5q-	6,6	405	36000	6	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	97,85403	522,9344
101	M	71	NORMO	SIM	NÃO	SIM	>15%	8	46,XY[20]	5,1	813	202000	4,5	SMD-EB1	PRIMARIA	AVANÇADA	76,23877	2321,809

Legenda: D.ERI: diseritropoese; D.GRA:disgranulopese; SID. AO KT: sideroblastos ao cariótipo. BLAST.: blastos; D.N.I: dado não identificado no prontuário.

APÊNDICE 2

Dados Clínicos e Laboratoriais dos Controles

Controle	Sexo	Idade	IL-33	IL-6
GC 01	FEMININO	69	147,7354	338,6236
GC 02	FEMININO	80	119,1367	309,1338
GC 03	FEMININO	60	96,19132	397,6031
GC 04	MASCULINO	82	350,2538	545,0518
GC 05	MASCULINO	92	89,54047	545,0518
GC 06	MASCULINO	80	66,59504	663,0108
GC 07	MASCULINO	63	66,92758	412,3479
GC 08	MASCULINO	67	68,25776	250,1543
GC 09	FEMININO	64	1100,802	3973,234
GC 10	FEMININO	71	93,86353	235,4095
GC 11	FEMININO	67	48,97029	382,8582
GC12	FEMININO	72	79,23166	721,9903
GC 13	MASCULINO	63	57,94894	264,8992
GC 14	MASCULINO	83	226,2154	441,8377
GC 15	FEMININO	64	399,1375	574,5415
GC 16	MASCULINO	78	86,54759	301,7614
GC 17	FEMININO	66	77,56895	508,1895
GC 18	FEMININO	77	289,731	331,2512
GC 19	FEMININO	75	72,58081	375,4857
GC 20	FEMININO	78	93,86353	810,4595
GC 21	MASCULINO	62	59,61165	707,2454
GC 22	MASCULINO	66	54,29097	486,0723
GC 23	FEMININO	70	53,29334	257,5268
GC 24	FEMININO	71	69,58793	692,5005
GC 25	FEMININO	77	181,9873	648,2659
GC 26	FEMININO	73	71,25063	522,9344
GC 27	FEMININO	72	132,771	810,4595
GC 28	FEMININO	63	152,7235	1046,377
GC 29	MASCULINO	69	69,58793	692,5005
GC 30	MASCULINO	83	78,89912	493,4448

Dados Clínicos e Laboratoriais dos Controles

Controle	Sexo	Idade	IL-33	IL-6
GC 31	MASCULINO	76	81,892	567,1691
GC 32	FEMININO	68	1120,755	
GC 33	MASCULINO	77	393,4843	692,5005
GC 34	FEMININO	64	294,0541	1370,765
GC 35	MASCULINO	82	63,9347	360,7408
GC 36	FEMININO	69	1098,474	
GC 37	MASCULINO	68	56,95131	250,1543
GC 38	FEMININO	77	132,771	943,1633
GC 39	FEMININO	80	1041,942	2388,161
GC 40	FEMININO	65	65,92995	427,0928
GC 41	MASCULINO	73	59,61165	581,9139
GC 42	FEMININO	78	1054,246	2815,762
GC 43	FEMININO	72	93,19844	301,7614
GC 44	FEMININO	81	68,25776	906,3011
GC 45	FEMININO	72	57,6164	707,2454
GC 46	MASCULINO	61	73,91097	522,9344
GC 47	FEMININO	70	101,1795	604,0313
GC 48	FEMININO	63	72,58081	360,7408
GC 49	FEMININO	76	200,2771	1282,295
GC 50	FEMININO	55	116,4764	368,1133
GC 51	FEMININO	71	290,7287	780,9697
GC 52	FEMININO	82	78,89912	1024,26
GC 53	MASCULINO	69	80,89437	906,3011
GC 54	FEMININO	79	84,2198	279,644
GC 55	FEMININO	63	100,8469	567,1691
GC 56	FEMININO	79	66,59504	500,8172
GC 57	MASCULINO	77	57,94894	486,0723
GC 58	FEMININO	68	69,92047	766,2249
GC 59	FEMININO	75	69,92047	287,0165

APÊNDICE 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado pelas pesquisadoras Sílvia Maria Meira Magalhães e Luciana de Brito Falcão a participar da pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DO PERFIL INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa intitulada “**AVALIAÇÃO DO PERFIL INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA**”, que tem como objetivo principal realizar um método laboratorial para avaliar a inflamação em pacientes adultos com Síndrome Mielodisplásica, atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC. Para tanto, é necessário que a Senhor (a) autorize, voluntariamente, a obtenção de uma coleta de sangue periférico para que seja realizada a pesquisa. Serão coletados apenas 10 mL de sangue periférico e esta coleta será realizada no Hospital Universitario Walter Cantidio – HUWC – Fortaleza/Ce. Também é necessário que o Senhor(a) autorize, voluntariamente, a coleta de dados no seu prontuário médico.

A sua participação na pesquisa é voluntária e consciente, não havendo qualquer forma de pagamento ou compensação material. Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são mínimos, apenas um possível e leve incômodo no momento da coleta de sangue periférico, que é realizado no antebraço. Se você aceitar participar, estará contribuindo para a evolução do conhecimento sobre inflamação e Síndrome Mielodisplásica. Se depois de consentir em sua participação você desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, independente do motivo e sem nenhum prejuízo para você. Sua identidade será mantida em sigilo absoluto, sendo a divulgação dos resultados totalmente proibida a terceiros, ficando restrita à discussão acadêmica de âmbito científico e, ainda assim, sem qualquer possibilidade de identificação dos pacientes. Temos o compromisso de que seus dados e material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa. Temos o comprometimento de mantê-lo

atualizado(a) sobre os resultados parciais da pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Em caso de dúvida, poderá comunicar-se com a pesquisadora Dra. Sílvia Maria Meira Magalhães, no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC à Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE. Fone: (85)-3366 8623.

Esse documento será impresso em duas vias, ficando uma com o entrevistado e a outra com a pesquisadora.

O abaixo assinado _____, ____anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

Data

Assinatura

Nome do pesquisador principal

Data

Assinatura

Nome do Responsável legal/testemunha

Data

Assinatura

(se aplicável)

Nome do profissional
aplicou o TCLE

Data

Assinatura

que

APÊNDICE 4

FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES COM SMD (HUWC)

DADOS PESSOAIS

Nome Completo

Prontuário _____ Data _____ de _____
Nascimento

Sexo _____ Idade _____

Telefone _____ Profissão _____

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico

Data da Análise

CITOGENÉTICA CLÁSSICA

Resultado

Tipo _____ Alterado: _____ Complexo: _____

MIELOGRAMA

Displasia _____ Diseritropoese: _____ Disgranulopoese: _____ Dismegapoese: _____

Sideroblastos em _____

Anel _____

% Blastos _____

Conclusão

BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

Celularidade _____ Hipocelular: _____ Normocelular: _____ Hiper celular: _____

Displasias _____ Diseritropoese: _____ Disgranulopoese: _____ Dismegapoese: _____

Fibrose _____ Presença: _____ Ausência: _____ Grau: _____

DADOS DO HEMOGRAMA

Hemoglobina (g/dL) _____

Neutrófilos (mm³) _____

Plaquetas (mm³) _____

CLASSIFICAÇÃO E PROGNÓSTICO

Grupo de Risco IPSS-R _____

WHO 2008 _____

WHO 2016 _____

ANEXO 1
CLASSIFICAÇÃO FRANCO-AMERICANA-BRITÂNICA DA SÍNDROME
MIELODISPLÁSICA

Classificação Franco-Americana-Britânica (FAB)		
Tipo	Medula Óssea	Sangue Periférico
Anemia Refratária (AR)	Blastos $\leq 5\%$	Blastos $\leq 1\%$
Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA)	Blastos $\leq 5\%$ Sideroblastos em anel $> 15\%$	Blastos $\leq 1\%$
Anemia Refratária com Excesso de Blastos (AREB)	Blastos $> 5\%$ e $< 20\%$	Blastos $< 5\%$
Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC)	Blastos $< 20\%$	Blastos $< 5\%$ Monócito $> 1000/\text{mm}^3$
Anemia Refratária com Excesso de Blastos em Transformação (AREB-T)	Blastos $> 20\%$ e $< 30\%$ ou Bastonetes de Auer	Blastos $\geq 5\%$

Fonte: CASTRO (2017)

ANEXO 2
CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SEGUNDO A
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE 2001

Classificação Organização Mundial de Saúde 2001		
Doença	Medula Óssea	Sangue Periférico
Anemia Refratária (AR)	Displasia Eritróide <5% de blastos <15% Sideroblastos em Anel	Anemia Ausência ou raros blastos
Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA)	Displasia Eritróide <5% de blastos ≥15% Sideroblastos em Anel	Anemia Ausência de blastos
Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem (CRDM)	Displasia ≥ 10% em duas ou mais linhagens celulares <5% de blastos <15% Sideroblastos em Anel Ausência de Bastonete de Auer	Citopenias (bicitopenia ou pancitopenia) Ausência ou raros blastos Ausência de Bastonete de Auer Monócitos <1x10 ⁹ /L
Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem e Sideroblastos em Anel (CRDM-SA)	Displasia ≥ 10% em duas ou mais linhagens celulares <5% de blastos ≥15% Sideroblastos em Anel Ausência de Bastonete de Auer	Citopenias (bicitopenia ou pancitopenia) Ausência ou raros blastos Ausência de Bastonete de Auer Monócitos <1x10 ⁹ /L
Anemia Refratária com Excesso de Blastos -1 (AREB-1)	Displasia uni ou multilinhagem 5% a 9% de blastos Ausência de Bastonete de Auer	Citopenias <5% de blastos Ausência de Bastonete de Auer Monócitos <1x10 ⁹ /L
Anemia Refratária com Excesso de Blastos -2 (AREB-2)	Displasia uni ou multilinhagem 10% a 19% de blastos Presença ou não de Bastonete de Auer	Citopenias 5% a 19% de blastos Presença ou não de Bastonete de Auer Monócitos <1x10 ⁹ /L
Síndrome Mielodisplásica com del(5q) isolada	Normal ou aumento de megacariócitos com núcleo hiplobados <5% de blastos del(5q) isolada	Anemia <5% de blastos Plaquetas normal ou aumentada
Síndrome Mielodisplásica Não Classificada	Displasia unilinhagem em granulócitos ou megacariócitos <5% de blastos Ausência de Bastonete de Auer	Citopenias Ausência ou raros blastos Ausência de Bastonete de Auer

Fonte: CASTRO (2017)

ANEXO 3

CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE 2008

Classificação Organização Mundial de Saúde 2008		
Doença	Medula Óssea	Sangue Periférico
Citopenia Refratória com Displasia em Única Linhagem (CRDU) - Anemia Refratária (AR) - Neutropenia Refratária (NR) - Trombocitopenia Refratária (TR)	Displasia de única linhagem \geq 10% das células mieloides <5% de blastos <5% dos precursoros eritróides com sideroblastos em anel	Uni ou Bicitopenia <1% de Blastos
Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel (ARSA)	Displasia Eritróide <5% de blastos \geq 15% Sideroblastos em Anel	Anemia Ausência de blastos
Citopenia Refratória com Displasia Multilinhagem (CRDM)	Displasia \geq 10% em duas ou mais linhagens celulares <5% de blastos <15% Sideroblastos em Anel Ausência de Bastonete de Auer	Citopenias Ausência ou raros blastos (<1%) Ausência de Bastonete de Auer Monócitos $<1 \times 10^9/L$
Anemia Refratária com Excesso de Blastos -1 (AREB-1)	Displasia uni ou multilinhagem 5% a 9% de blastos Ausência de Bastonete de Auer	Citopenias <5% de blastos Ausência de Bastonete de Auer Monócitos $<1 \times 10^9/L$
Anemia Refratária com Excesso de Blastos -2 (AREB-2)	Displasia uni ou multilinhagem 10% a 19% de blastos Presença ou não de Bastonete de Auer	Citopenias 5% a 19% de blastos Presença ou não de Bastonete de Auer Monócitos $<1 \times 10^9/L$
Síndrome Mielodisplásica com del(5q) isolada	Normal ou aumento de megacariócitos com núcleo hipolobados <5% de blastos Citogenética: del(5q) isolada Ausência de Bastonete de Auer	Anemia Ausência ou raros blastos (<1%) Plaquetas normal ou aumentada
Síndrome Mielodisplásica Não Classificada (SMD-U)	Displasia em <10% das células em uma ou mais linhagens mieloides quando acompanhada de alterações citogenéticas consideradas presuntivas de SMD* <5% de blastos	Citopenias Ausência ou raros blastos (<1%)

***Alterações**
Não Balanceadas: -7 ou del(7q), -5 ou del(5q), i(17q) ou t(17p), -13 ou del(13q), del(11q), del(12p) ou t(12p), del(9q), idic(X)(q13).
Balanceadas: t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.1), t(2;11)(p21;q23), inv(3)(q21q26.2), t(6;9)(p23;q34)
Cariotipo complexo: (3 ou mais anormalidades cromossômicas) envolvendo uma ou mais das anormalidades acima descritas.

Fonte: CASTRO (2017)

ANEXO 4

CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE 2016

Classificação Organização Mundial de Saúde 2016		
Doença	Medula Óssea	Sangue Periférico
SMD com Displasia em Única Linhagem (SMD-DU)	Displasia em 1 linhagem 5%* de Sideroblastos em anel ≤5% de blastos	Uni ou Bicitopenia <1% de Blastos
SMD com Displasia em Múltiplas Linhagens (SMD-DM)	Displasia em 2 ou 3 linhagens 5% de Sideroblastos em anel* ≤5% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens ≤1% de blastos
SMD-SA com Displasia em Única Linhagem (SMD-SA-DU)	Displasia em 1 linhagem ≥15% ou ≥5%* de Sideroblastos em anel ≤5% de blastos	≤1% de Blastos Uni ou Bicitopenia
SMD-SA com Displasia em Múltiplas Linhagens (SMD-SA-DM)	Displasia em 2 ou 3 linhagens ≥15% ou ≥5%* de Sideroblastos em anel ≤5% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens; ≤1% de blastos
SMD com Excesso de Blastos 1 (SMD-EB-1)	Displasia em 0,1, 2 ou 3 linhagens 5 a 9% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens 2 a 4% de blastos
SMD com Excesso de Blastos 2 (SMD-EB-2)	Displasia em 0,1, 2 ou 3 linhagens 10 a 19% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens 5 a 19% de blastos
Síndrome Mielodisplásica com del(5q) isolada	Displasia em 1 ou mais linhagens ≤5% de blastos del(5q) isolada ou com 1 alteração adicional, exceto del(7q)/-7	≤1% de Blastos Uni ou Bicitopenia
Síndrome Mielodisplásica Não Classificável (SMD-U) com 1% de blasto	Displasia em 1 ou mais linhagens ≤5% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens ≤1% ¹ de blastos
Síndrome Mielodisplásica Não Classificável (SMD-U) com displasia em única linhagem e pancitopenia	Displasia em 1 linhagem ≤5% de blastos	Citopenia em 3 linhagens ≤1% de blastos
Síndrome Mielodisplásica Não Classificável (SMD-U) baseada em alterações citogenéticas	Ausência de displasias ≤15% de Sideroblastos em anel ≤5% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens ≤1% de blastos

*Na presença de mutação do gene SF3B1.
¹1% de blastos deve ser encontrado em pelo menos duas situações isoladas.

Fonte: CASTRO (2017)